
Innovationsreport 2019

**Auswertungsergebnisse von Routinedaten der
Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2016 bis 2017**



Herausgeber: Gerd Glaeske und Wolf-Dieter Ludwig

Erstellt mit freundlicher Unterstützung der
Techniker Krankenkasse (TK)

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

Experten für ausgewählte Kapitel

Prof. Dr. med. Manfred Anlauf, Bremerhaven
Prof. Dr. med. Peter Berlit, Berlin
Prof. Dr. med. Winfried V. Kern, Freiburg
Prof. Dr. med. Joachim Labenz, Siegen
Prof. Dr. med. Ulrich A. Müller, MSc, Jena
Prof. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen, Berlin
Prof. Dr. med. Wolfgang Schramm, München
Prof. Dr. med. Dieter Ukena, Bremen
PD Dr. med. Tobias Weberschock, Frankfurt am Main

Autoren der Wirkstoffkapitel

Dr. Stanislava Dicheva-Radev, Dörte Fuchs,
Dr. Iris Hinneburg, Anja Lübs, André S. Morawetz,
Lutz Muth, Saskia Ritter, Dr. Kristin Sauer

unter Mitarbeit von

Eleonora Durakovic, Friederike Höfel,
Linda Jespersen, Linda Richter, Marle Wilhelm

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

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

Glossar	6
Vorwort zum Innovationsreport 2019	13
Zweites Vorwort zum Innovationsreport 2019	15
1 Einleitung	19
2 Ziele und Methodik	32
3 Neue Arzneimittel des Jahres 2016	43
4 Bewertungen der neuen Wirkstoffe	55
4.1 Albutrepenonacog alfa.....	55
4.2 Brivaracetam.....	61
4.3 Daratumumab.....	68
4.4 Efmoroctocog alfa.....	83
4.5 Eftrenonacog alfa.....	91
4.6 Elbasvir/Grazoprevir	96
4.7 Elotuzumab	102
4.8 HPV-Impfstoff	109
4.9 Mepolizumab	118
4.10 Migalastat	126
4.11 Olaratumab	130
4.12 Opicapon.....	140
4.13 Osimertinib	145
4.14 Palbociclib	155
4.15 Pitolisant	163
4.16 Sacubitril/Valsartan	167
4.17 Selexipag.....	172
4.18 Sofosbuvir/Velpatasvir.....	176
4.19 Talimogen laherparepvec	183
4.20 Tenofovirafenamid (TAF)	189
4.21 Trifluridin/Tipiracil	198
5 Diskussion	205
6 Impfen und Impfpflicht.....	217
7 Keypoints und Fazit	272

Glossar

1st-line	Erstlinientherapie
2nd-line	Zweitlinientherapie
3rd-line	Drittlinientherapie
AA	<i>Accelerated Assessment</i> , beschleunigte Beurteilung: Eine beschleunigte Beurteilung im zentralen Zulassungsverfahren erfolgt für Arzneimittel, die von besonderer Bedeutung für die öffentliche Gesundheit sind, insbesondere solchen, die therapeutische Innovationen darstellen. Die beschleunigte Beurteilung wird durch die Verordnung (EG) Nr. 726/2004, Artikel 14 (9) geregelt. Der Antragsteller muss bereits bei Einreichen des Antrags ein beschleunigtes Beurteilungsverfahren beantragen und ausreichend begründen. Bei diesen beschleunigten Beurteilungen verkürzt sich die Zeit, die dem CHMP hierfür zur Verfügung steht, von 210 auf 150 Tage.
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> , erworbenes Immunschwächesyndrom
AE	<i>Adverse Event</i> , unerwünschtes Arzneimittelereignis
AGI	Arbeitsgemeinschaft Influenza des Robert-Koch-Instituts
AMB	Der Arzneimittelbrief
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
a-t	arznei-telegramm®
AT ₁ -Rezeptor	Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp 1
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
atd	Arzneimitteldatenbank zum arznei-telegramm®
ATP	Adenosintriphosphat
ATMP	<i>Advanced Therapy Medicinal Products</i> , Arzneimittel für neuartige Therapien: Gentherapeutika bzw. somatische Zelltherapeutika
AV	außer Vertrieb
AVK	Apothekenverkaufspreis brutto
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BRAF-Gen	Onkogen, das für die Serin-Threonin-Proteinkinase BRAF kodiert
BRAF-V600 (+)	infolge Genmutation veränderte BRAF-Kinase mit einer anderen Aminosäure anstelle von Valin (V) an Position 600 der AS-Sequenz
BRAF-V600 (w)	BRAF-V600-Wildtyp (ohne Mutation)
<i>breakthrough therapy</i>	Therapiedurchbruch, Kategorie der FDA zur beschleunigten Zulassung
BSC	<i>Best Supportive Care</i> , bestmögliche unterstützende Behandlung
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
C	<i>Conditional approval</i> , auflagengebundene Zulassung der EMA
CA	<i>Carcinoma</i> , Karzinom
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAR-T	<i>Chimeric Antigen Receptor-T-cell</i> , CAR-T-Zell-Therapie

CAT	<i>Committee for Advanced Therapies</i>
cAMP	<i>cyclic Adenosine Monophosphate</i> , zyklisches Adenosinmonophosphat
CER	<i>Comparative Effectiveness Research</i>
CDER	<i>Center for Drug Evaluation and Research</i> , Zentrum für Arzneimittelbewertung u. Forschung der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA
CDK	<i>Cyclin-Dependent Kinases</i> , Cyclin-abhängige Kinasen
chCV	chronisches Hepatitis-C-Virus
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> , Ausschuss der EMA für Humanarzneimittel
CHO	<i>Chinese Hamster Ovary</i> , Ovarzellen des chinesischen Hamsters
CIN	<i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i> , zervikale intraepitheliale Neoplasie
CMA	<i>Conditional Marketing Authorisation</i> , bedingte Zulassung: Für die Erteilung der Zulassung auf der Grundlage weniger umfangreicher Daten, als dies normalerweise der Fall ist, wurde mit der Verordnung (EG) Nr. 507/2006 ein Verfahren etabliert, das an bestimmte Auflagen geknüpft ist. Diese bedingte Zulassung wird für Arzneimittel mit noch unvollständigen klinischen Daten erteilt, die zur Behandlung, Vorbeugung oder ärztlichen Diagnose von zu schwerer Invalidität führenden oder lebensbedrohlichen Krankheiten bestimmt sind, für <i>Orphan</i> -Arzneimittel oder für Arzneimittel, die in Krisensituationen gegen eine Bedrohung der öffentlichen Gesundheit eingesetzt werden sollen. Bedingungen sind weiterhin, dass umfangreiche Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit später nach der Zulassung eingereicht werden und ein ungedeckter medizinischer Bedarf („ <i>unmet medical need</i> “) besteht.
COMT	Catcheol-O-Methyltransferase
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> , Ausschuss für Arzneimittel gegen seltene Krankheiten der EMA
CPT	<i>Child-Pugh-Turcotte</i>
CR	<i>Complete Remission</i> , vollständige Remission
<i>Crossover</i>	Wechsel von Patienten in einen anderen Therapie-Arm im Rahmen einer klinischen Studie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , Allgemeine Terminologie und Merkmale schwerer unerwünschter Ereignisse
CYP	Cytochrom-P450-Enzym
CYP3A4	Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4
CYP3A5	Cytochrom-P450-Isoenzym 3A5
DAA	Direkt wirkende antivirale Arzneimittel
DDD	<i>Defined Daily Dose</i> , definierte Tagesdosis
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i> , Desoxyribonukleinsäure
DoR	<i>Duration of Response</i> , Ansprechdauer
DRR	<i>Durable response rate</i> , Dauerhafte Ansprechrate
EbM	Evidenzbasierte Medizin

EC	<i>Exceptional Circumstances</i> , Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen: Ein Verfahren der beschleunigten Zulassung, das bereits seit 1995 existiert und durch die Verordnung (EG) Nr. 726/2004 geregelt wird. Sie wird erteilt, wenn es prinzipiell unmöglich ist, die für eine Zulassung gewöhnlich geforderten Studiendaten vorzulegen. Bedingungen sind, dass das Anwendungsgebiet so selten ist, dass keine umfangreiche Evidenz vorliegen kann, dass es aufgrund des wissenschaftlichen Kenntnisstands nicht genügend Informationen gibt und es nicht den Prinzipien der medizinischen Ethik entsprechen würde, derartige Informationen in klinischen Studien zu generieren.
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i> , Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i> , Index der ECOG zur Einschätzung der Aktivität bzw. des Allgemeinzustands
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> , epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
EGFRm	<i>Epidermal Growth Factor Receptor Mutant</i> , epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor Mutationsstatus
EMA	<i>European Medicines Agency</i> , Europäische Arzneimittelagentur, Zulassungsbehörde der EU
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> , Europäische Organisation für Krebsforschung und -behandlung
EORTC QLQ-C30	<i>EORTC Quality of Life Questionnaire</i> , Fragebogen der EORTC zur Beurteilung der Lebensqualität onkologischer Patienten
EORTC QLQ-LC13	Modulare Ergänzung des C30-Fragebogens für Lungenkarzinom
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i> , Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht
EPhMRA	<i>European Pharmaceutical Market Research Association</i> , Europäische Vereinigung für Pharmazeutische Marktforschung
EQ-5D	<i>EuroQol Group 5 Dimensions</i> ; kurzer Fragebogen mit 5 Items zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
ESS	<i>Epworth Sleepiness Scale</i> , Epworth-Schläfrigkeitsskala
EU	Europäische Union
FACT-B	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Cancer</i> , Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Brustkrebspatientinnen
FAM	Fertigarzneimittel
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> , US-Amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde
<i>follow-up</i>	Nachverfolgung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	<i>Gastro Esophageal Junction</i> , gastro-ösophagealer Übergang
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate

GHS/QoL	<i>Global Health Status/Quality-of-Life</i> , Skala des EORTC zur Messung der Lebensqualität
GIST	Gastrointestinale Stromatumore
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLA	α -Galaktosidase A (Synonym: AGLA bzw. Melibidase)
GLP-1	<i>Glucagon-Like Peptide 1</i>
GMG	GKV-Modernisierungsgesetz
GM-CSF	Humaner Granulozyten- und Makrophagen-koloniestimulierender Faktor
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
GT	Genotyp
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin, Langzeitblutzuckerwert
HCV	Hepatitis-C-Virus
<i>head-to-head</i>	im direkten Vergleich
HER2	<i>Human Epidermal growth factor Receptor 2</i> , Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2
Hib	Haemophilus influenzae Typ b
HIV	Humanes Immunodefizienz-Virus
HPV	<i>Human Papillomavirus</i> , Humaner Papillomvirus
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HR-positiv	hormonrezeptorpositiv
HRQoL	<i>Health Related Quality of Life</i> , Gesundheitsbezogene Lebensqualität
HSV-1	<i>Herpes-Simplex-Virus Typ 1</i>
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , amtliche Klassifikation zur Verschlüsselung von Diagnosen
IfSG	Infektionsschutzgesetz, Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistungen
ILD	<i>Interstitial Lung Disease</i> , interstitielle Lungenerkrankung
IMiD	<i>Immunomodulatory drug</i> , immunmodulierende Arzneimittel
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	<i>International Staging System</i> ; Stadieneinteilung nach der International Myeloma Working Group
ITT	<i>Intention To Treat</i> , Studienanalyseverfahren, bei dem alle Teilnehmer in ihrer Gruppe ausgewertet werden, unabhängig von Protokollverletzungen, Compliance oder verfrühtem Abbruch der Studienteilnahme
KCCQ	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> , Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei chronischer Herzinsuffizienz
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
KOF	Körperoberfläche
KRAS	<i>Kirsten RAT Sarcoma viral oncogene homolog</i>

KRK	Kolorektalkarzinom
LHRH-Agonist	<i>Luteinizing Hormone Releasing Hormone-Agonist</i> , Luteinisierungshormon-Releasinghormon
MAO-B	Monoaminoxidase B
MCV	Measles Containing Vaccine, Masernimpfung
mKRK	metastasiertes Kolorektalkarzinom
MM	Multiples Myelom
MMR	Masern, Mumps, Röteln
MMRV	Masern, Mumps, Röteln und Varizellen (Windpocken)
MS	Multiple Sklerose
NAVKO	Nationale Verifizierungskommission Masern/Röteln
NBW	Nutzenbewertung
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> , britische Arzneimittelzulassungsbehörde
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleotidischer Hemmer der Reversen Transkriptase
NSSA	<i>Non-structural protein 5A</i> , Nichtstrukturprotein-5A des Hepatitis-C-Virus
NSCLC	<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> , nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
NYHA classification	<i>New York Heart Association functional classification</i> , Klassifikationsmodell der Herzinsuffizienz nach NYHA
o.g.	oben genannt
OR	<i>Overall Response</i> , Gesamtansprechen
Orphan-Arzneimittel	<i>Orphan Drugs</i> Arzneimittel, die zur Behandlung für seltene Leiden eingesetzt werden. Als selten gilt innerhalb der EU eine Krankheit, wenn sie nicht mehr als 5 pro 10.000 EU-Einwohner betrifft. Mit der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 hat das Europäische Parlament und der Rat versucht Anreize für die pU zu schaffen Arzneimittel für seltene Leiden zu entwickeln. Zu den Anreizen zählt u.a. das beschleunigte Zulassungsverfahren. Bevor ein <i>Orphan-Arzneimittel</i> von der EU zugelassen wird, muss der pU beim hierfür zuständigen Komitee der EMA (COMP) eine Zuerkennung der <i>Orphan Drug</i> -Status beantragen. Das COMP berücksichtigt dabei vor allem epidemiologische Daten und den potenziellen Nutzen des Arzneimittels.
ORR	<i>Overall Response Rate</i> , Gesamtansprechrate
OS	<i>Overall Survival</i> , Gesamtüberleben
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
Pap-Test	Papanicolaou-Test
PASS	<i>Post Authorization Safety Study</i> , Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung
PDD	<i>Prescribed Daily Dose</i> , verordnete Tagesdosis
PDE	Phosphodiesterase
PDGFR α	<i>Platelet Derived Growth Factor Receptor alpha</i> , Wachstumsfaktorrezeptor mit zentraler Funktion in der Regulation von Zellwachstum und Differenzierung

PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PFS	<i>Progression-free Survival</i> , progressionsfreies Überleben
PFU	<i>Plaque Forming Unit</i> , Plaque-bildende Einheit
PGI ₂	Prostaglandin I ₂ (Synonym: Prostacyclin)
Post-hoc-Analyse	Statistische Auswertung, die vor Studienbeginn noch nicht vorgesehen war
PRIME	<i>PRiority Medicines</i> Beschleunigtes Zulassungsverfahren, das für Erkrankungen mit ungedecktem medizinischen Bedarf („ <i>unmet medical need</i> “) vorgesehen ist, bei denen Patienten keine wirksamen Therapieoptionen zur Verfügung stehen bzw. das neue Arzneimittel einen therapeutischen Vorteil gegenüber den vorhandenen Alternativen bietet.
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PZ	Pharmazeutische Zeitung
QLQ-...	s. EORTC-QLQ
QT-Zeit	Messgröße im EKG, repräsentiert die Gesamtdauer der Kammererregung, d.h. vom QRS-Komplex bis Ende der T-Welle
RHB	Rote-Hand-Brief
RPSFTM	<i>Rank Preserving Structural Failure Time Model</i> , statistisches Analyseverfahren
R/R-MM	Refraktäres multiples Myelom
SAG-O	<i>Scientific Advisory Group on Oncology</i> , Beratungsgruppe der EMA im Bereich Onkologie
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	<i>Sodium-Glucose Linked Transporter 2</i> , Natrium-Glucose-Cotransporter 2
SIKO	Sächsische Impfkommision
SSPE	Subakute sklerosierende Panenzephalitis
STIKO	Ständige Impfkommision beim Robert Koch-Institut
SUAE	<i>Serious Unexpected Adverse Event</i> , schwerwiegendes unerwartetes unerwünschtes Ereignis
SUE	<i>Serious Unexpected Adverse Event</i> , schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	<i>Sustained Virological Response</i> , anhaltendes virologisches Ansprechen
SV2A	Synaptisches Vesikelprotein 2A
TAF	Tenofoviralfenamid
Td-Impfstoff	Tetanus-Diphtherie-Impfstoff
Tdap-Impfung	Diphtherie-, Tetanus- und Pertussis-Impfung
TDF	Tenofoviridisoproxilfumarat
TdPa-IPV-Impfstoff	Diphtherie-, Tetanus-, Pertussis-, Poliomyelitis (inaktiviert)-, Adsorbat-Impfstoff
TGA	<i>Therapeutic Goods Administration</i> , australische Arzneimittelbehörde
tgl.	täglich
TK	Techniker Krankenkasse
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
Tsd.	Tausend

TTP	<i>Time to Disease Progression</i>
TVT	Tiefe Venenthrombose
T-Vec	Talimogen laherparepvec
UAE	Unerwünschtes Arzneimittelereignis
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UC	<i>Uncommon Mutations</i> , ungewöhnliche Mutationen
<i>unmet medical need</i>	nicht durch derzeitige Therapiemöglichkeiten abgedeckter medizinischer Bedarf
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> , vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VEGFR	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i> , vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor
VaIN2 oder 3	<i>Vaginal Intraepithelial Neoplasia</i> , hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Vagina
VIN2 oder 3	<i>Vulval Intraepithelial Neoplasia</i> , intraepitheliale Neoplasien der Vulva
vs.	<i>versus</i> , gegen
WHO	<i>World Health Organization</i> , Weltgesundheitsorganisation
wöch.	wöchentlich
ZN	Zusatznutzen
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm

Die Begriffsbestimmungen zu den beschleunigten Zulassungsverfahren aus:

Ludwig WD (2018). Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel in Europa. Arzneiverordnungsreport 2018. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) (2018). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg. Springer: 27-51.

Vorwort zum Innovationsreport 2019

Dr. Jens Baas, Vorsitzender des Vorstands der Techniker Krankenkasse

Mit dem Innovationsreport begleitet die Techniker Krankenkasse seit nun schon sieben Jahren den Prozess der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Der Report ist wie in den vergangenen Jahren unter der Leitung der Herausgeber Professor Dr. Gerd Glaeske vom SOCIUM – Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik an der Universität Bremen und Professor Dr. Wolf-Dieter Ludwig, Vorstandsvorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, entstanden. In diesem Jahr wurden 21 neue Wirkstoffe des Jahres 2016 in 23 Arzneimitteln nach der bewährten Ampelsystematik hinsichtlich zur Verfügung stehender Therapiealternativen, patienten-orientiertem Zusatznutzen und Vergleichskosten bewertet.

Die positive Entwicklung des vergangenen Jahres konnte sich leider nicht fortsetzen: Die Arzneimittel des Jahres 2016 sind weniger innovativ und zusätzlich kostenintensiver als die aus 2015. Lediglich fünf Arzneimittel erhielten eine grüne Gesamtampel. Dies entspricht zwar wie im Vorjahr etwa 22 % aller bewerteten Arzneimittel, jedoch hat sich der Anteil der Präparate, die die Herausgeber nicht überzeugen konnten, fast verdoppelt. Mit 14 von 23 Arzneimitteln wurde für mehr als die Hälfte aller betrachteten Präparate eine rote Gesamtampel vergeben.

Nachdem im vergangenen Jahr erfreulicherweise ein deutlicher Rückgang des durchschnittlichen Packungspreises der bewerteten Arzneimittel auf 1.048 € zu verzeichnen war, stieg dieser nun wieder um gut 25 % auf 1.298 € an. Dies ist umso bemerkenswerter, da 40 % der verordneten Packungen auf den Impfstoff gegen humane Papillomviren (HPV) Gardasil® 9 entfielen, der mit rund 160 € pro Packung verhältnismäßig kostengünstig ist. Allerdings enthält der Innovationsreport 2019 auch zwei Präparate zur Behandlung der chronischen Hepatitis C sowie den Wirkstoff Migalastat, die jeweils mit Packungspreisen im fünfstelligen Bereich zu Buche schlagen. Obwohl diese Arzneimittel insgesamt nur gut 2 % aller Verordnungen ausmachen, treiben sie somit den durchschnittlichen Packungspreis nach oben.

Bislang wurden Impfstoffe im Innovationsreport nicht bewertet, da sie von der frühen Nutzenbewertung nicht erfasst sind. Aufgrund der Aktualität des Themas Impfen haben die Verfasser in dem nun vorliegenden Report erstmals einen Impfstoff bewertet. Auch das diesjährige Sonderkapitel widmet sich dem Thema Impfen am Beispiel der HPV- und Grippeimpfung und greift zudem das aktuell viel diskutierte Thema Impfpflicht am Beispiel der Masern auf.

Die Impfpfehlungen der STIKO werden kontinuierlich aktualisiert. Jüngstes Beispiel ist die Ausweitung der Empfehlungen zur HPV-Impfung auch auf Jungen, mit der man sich das Erreichen einer Herdenimmunität erhofft. Diese Empfehlung beruht allerdings auf im Vergleich zu Mädchen und jungen Frauen unverhältnismäßig kleineren Studienpopulationen, wie die Autoren des Innovationsreports feststellen. Deshalb ist bislang noch unklar, ob die Impfung bei Jungen genauso effektiv ist wie bei Mädchen und jungen Frauen. Auch für Impfungen sollte daher ein transparenter Bewertungsprozess ähnlich dem der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln geschaffen werden.

Das Phänomen der Herdenimmunität könnte man sich zukünftig auch bei der Grippe zunutze machen. Die Impfung ist bei älteren Menschen aufgrund der eingeschränkten Funktionsfähigkeit ihres Immunsystems wenig effektiv. Diese könnten aber durch eine Immunisierung von Kindern und Jugendlichen zusätzlich geschützt werden. Daher empfehlen verschiedene Länder – anders als Deutschland – bereits eine Gripeschutzimpfung für Kinder und Jugendliche. Eine Maßnahme, welche die Autoren ebenfalls in dem Sonderkapitel diskutieren.

Die Effektivität der Masernimpfung ist demgegenüber sehr hoch. Trotzdem reichen die aktuellen Impfquoten derzeit nicht aus, um das WHO-Ziel der Maserneliminierung in Deutschland zu erreichen. Immer wieder kommt es auch zu größeren Ausbrüchen. Daher hat Bundesgesundheitsminister Jens Spahn nun ein Gesetz zur Einführung einer Masernimpfpflicht für bestimmte Bevölkerungsgruppen vorgelegt. Der Report beleuchtet die Vor- und Nachteile dieser Verpflichtung und blickt auch in Länder, in denen es bereits einschlägige Erfahrungen mit Pflichtimpfungen gibt. Letztlich kann eine Impfpflicht immer nur der letzte Schritt sein. Ihr sollten verbesserte Aufklärungs- und Informationskampagnen vorausgehen, die die Bedenken der Impfskeptiker zwar ernst nehmen, ihnen aber evidenzbasiert begegnen. Außerdem sollten die Möglichkeiten der Digitalisierung z.B. in Form eines digitalen Impfpasses stärker genutzt werden, um Menschen auf bestehende Impflücken aufmerksam zu machen und an notwendige Auffrischungen zu erinnern. Solche Maßnahmen können aber nur greifen, wenn sie flächendeckend zur Verfügung stehen.

Zweites Vorwort zum Innovationsreport 2019

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

Die im Innovationsreport 2019 bewerteten 23 neuen Arzneimittel des Jahres 2016 bestätigen die in den letzten Jahren und auch aktuell im Jahr 2018 in Europa und den USA zu beobachtenden Trends in der Arzneimittelentwicklung durch pharmazeutische Unternehmer. Knapp ein Drittel der neuen Wirkstoffe sind *Orphan*-Arzneimittel, die nicht nur von den in der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden festgelegten ökonomischen Anreizen (z.B. kostenlose wissenschaftliche Beratung, Befreiung oder Ermäßigung von Gebühren im Zulassungsverfahren, zehnjährige Marktexklusivität) profitieren, sondern mitunter auch von beschleunigten Zulassungsverfahren. Diese Entwicklung, aber auch die Tatsache, dass derzeit für die Behandlung von nur etwa 1 % der seltenen Leiden *Orphan*-Arzneimittel zur Verfügung stehen, wird zu Recht kritisiert – so auch in einem aktuellen Votum des Deutschen Ethikrats zu den „Herausforderungen im Umgang mit seltenen Erkrankungen“ (Deutscher Ethikrat, 2018). Angesichts der 2019 prognostizierten 242 Mrd. US-Dollar, die im Jahr 2024 weltweit für die Verordnung von *Orphan*-Arzneimitteln bezahlt werden müssen (EvaluatePharma®, 2019), sind die immer häufiger angemahnten Reformen in der Gesetzgebung zu *Orphan*-Arzneimitteln – sowohl in den USA als auch in Europa – sicher berechtigt (Ludwig, 2019; Sarpatwari & Kesselheim, 2019). Es gilt deshalb, jetzt rasch sinnvolle Maßnahmen zu ergreifen, die den Missbrauch der bestehenden Regularien beenden und der ursprünglichen Mission der Verordnung für *Orphan*-Arzneimittel entsprechen, und zwar die Entwicklung von *Orphan*-Arzneimitteln mit großem Aufwand für die klinische Erforschung und geringer Nachfrage zu fördern. Es ist erfreulich, dass inzwischen die Europäische Kommission diese Entwicklung – vor allem die sehr hohen Preise und die auch 2019 sehr geringe Zahl an seltenen Krankheiten, die mit *Orphan*-Arzneimitteln wirksam und sicher behandelt werden können – erkannt hat und hoffentlich bald die Verordnung (EG) Nr. 141/2000 revidiert.

Ein weiterer Trend – die Entwicklung zahlreicher neuer Wirkstoffe für die Behandlung onkologischer bzw. hämatologischer Erkrankungen – hält ebenfalls an. Dies ist keineswegs überraschend angesichts der demographischen Entwicklung, der ökonomischen Lukrativität dieser Indikationen und der Vielzahl der auch 2019 meist nur mit palliativer Zielsetzung zu behandelnden fortgeschrittenen Krebserkrankungen. Die bisher nie dagewesene Hoffnung auf Heilung von Krebs, ausgelöst beispielsweise durch eine Vielzahl neuer, sog. zielgerichteter Wirkstoffe und vor allem Immuntherapien, wurde kürzlich in *JAMA Internal Medicine* sehr präzise kommentiert unter dem Titel: „*The Best of Times, the Worst of Times*“ (Lehman &

Gross, 2019). Positiv zu bewerten ist zweifelsfrei der Zuwachs an medikamentösen Therapieoptionen für die Behandlung von Krebserkrankungen. Für onkologisch tätige Ärzte ist es heute jedoch fast unmöglich, Schritt zu halten mit der stetig wachsenden Zahl neuer onkologischer Wirkstoffe – eingesetzt als Monotherapie, immer häufiger aber auch in Kombination mit anderen onkologischen Wirkstoffen – und ständig sich ändernder Klassifikationen aufgrund der (molekulargenetischen) Identifizierung neuer Subgruppen bei Krebserkrankungen. Dies wirkt sich natürlich auch negativ aus auf die heute immer wichtiger werdenden gemeinsamen von Arzt und Patient zu treffenden Entscheidungen („*shared decision making*“) bei diesen häufig lebensbedrohlichen Krankheiten, da bei Zulassung meist noch erhebliche Unsicherheit hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Arzneimittel besteht. Viele der neuen Krebsmedikamente werden heute – sowohl von der FDA in den USA als auch von der EMA in Europa – nach beschleunigten Verfahren zugelassen. Häufig basieren diese Zulassungen auf Surrogatendpunkten (z.B. Ansprechrate der Tumorerkrankung, progressionsfreies Überleben), die nicht oder nur unzureichend korrelieren mit den für die Patienten sehr relevanten Parametern wie Überlebenszeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Besonders nachdenklich stimmen sollten aktuelle Analysen, die anhand der in den USA von der FDA zwischen 1992 und 2017 beschleunigt zugelassenen onkologischen Wirkstoffe nachwiesen, dass nur bei etwa 20 % dieser Arzneimittel in Studien nach der Zulassung eine Verbesserung im Gesamtüberleben gezeigt werden konnte (Gywali et al., 2019).

Den aktuellen Herausforderungen in der Forschung und Entwicklung neuer Arzneimittel bzw. in der Versorgung von Patienten mit innovativen, einen echten therapeutischen Fortschritt bedeutenden Arzneimitteln zu angemessenen Preisen haben sich 2018 verschiedene Stellungnahmen und Publikationen gewidmet, an denen renommierte Experten auf dem Gebiet der Gesundheitspolitik, Gesundheitsökonomie und Pharmakologie beteiligt waren. Als wesentliche Herausforderungen, die im November 2018 von der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (*Organisation for Economic Co-operation and Development*, OECD) in einer sehr ausführlichen Studie (OECD, 2018) benannt wurden, zählt vor allem die Frage: „Wie gelingt es, den Arzneimittelmarkt künftig so zu gestalten, dass bessere Ergebnisse für Patienten, Kostenträger und pharmazeutische Unternehmer generiert werden und künftig ein System etabliert wird, das die richtigen Innovationen für die richtigen Patienten zu den richtigen Preisen liefert?“ In drei Kapiteln werden die neuen medikamentösen Therapien besprochen, die in den letzten 20 Jahren entwickelt wurden, ausführlich auf die Rolle und Bedeutung der biopharmazeutischen Industrie für die ökonomische Entwicklung in den OECD-Mitgliedsstaaten eingegangen und abschließend auch 16 strategische Lösungsansätze vorgestellt, um die aktuellen Herausforderungen besser zu meistern als in der Vergangenheit. Einige dieser Lösungsansätze, die auch für die „Heilung eines

kränkelnden pharmazeutischen Marktes in den USA bzw. Kanada“ als erforderlich angesehen werden (Gaffney & Lexchin, 2018), seien an dieser Stelle kurz genannt:

- Es bedarf gemeinsamer Anstrengungen aller in unserem Gesundheitssystem für die rationale Arzneimittelversorgung verantwortlichen Akteure, um die Kosten für Forschung und Entwicklung neuer Arzneimittel zu reduzieren und das viel zu häufige Scheitern, beispielsweise von onkologischen Wirkstoffen, im Rahmen der präklinischen Forschung zu verhindern.
- Der Wettbewerb sollte sowohl im Patentmarkt als auch bei patentfreien Arzneimitteln (Generika, Biosimilars) stärker gefördert werden. So signalisiert beispielsweise die Verfügbarkeit von 35 Biosimilars zu 13 verschiedenen Originalbiologika (Ende 2018) ein erhebliches Einsparpotenzial bei rationaler Verordnung der Biosimilars durch Ärzte.
- Die Kriterien für Erstattung und Preissetzung neuer patentgeschützter Arzneimittel sollten überdacht werden und vertragliche Rabatte (sog. „*Managed Entry Agreements*“) an Bedeutung gewinnen.
- Die gezielte Entwicklung neuer Arzneimittel für Indikationen mit heutzutage nur unzureichend wirksamen medikamentösen Therapieoptionen sollte durch geeignete Anreize und Gelder der öffentlichen Hand vorangetrieben werden. Dies setzt jedoch voraus, dass Begriffe wie ungedeckter medizinischer Bedarf („*unmet medical need*“) klarer definiert und Prioritäten bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe durch unabhängige Experten festgesetzt werden.
- Reformen hinsichtlich der Anforderungen an die Zulassung neuer Arzneimittel sind dringend erforderlich.
- Die Transparenz hinsichtlich der Ausgaben der pharmazeutischen Unternehmer für Forschung und Entwicklung bzw. die mit ihren Arzneimitteln erzielten Gewinne muss verbessert werden.
- Gestoppt werden sollte der bereits seit mehreren Jahren zu beobachtende Trend, die derzeit existierenden regulatorischen Anreize (siehe *Orphan-Arzneimittel*) in erster Linie dazu zu nutzen, hohe Gewinne zu erzielen, und weniger die für die öffentliche Gesundheit wichtigen Ziele in Forschung und Entwicklung neuer Wirkstoffe zu verfolgen.

Quellen

- Deutscher Ethikrat (2018). Herausforderungen im Umgang mit seltenen Erkrankungen. Ad-hoc Empfehlung. <https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Ad-hoc-Empfehlungen/deutsch/herausforderungen-im-umgang-mit-seltenen-erkrankungen.pdf>, letzter Zugriff: 14.08.2019.
- EvaluatePharma® (2019). Orphan Drug Report 2019. <https://www.evaluate.com/thought-leadership/pharma/evaluatepharma-orphan-drug-report-2019>, letzter Zugriff: 14.08.2019.
- Ludwig WD (2019). Orphan Drugs aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Chancen und Herausforderungen. Internist 60: 399-404.
- Sarpawatari A, Kesselheim AS (2019). Reforming the Orphan Drug Act for the 21st Century. NEJM 381: 106-108.
- Lehman R, Gross CP (2019). An international perspective on drugs of cancer. The best of times, the worst of times. JAMA Intern Med 179: 913-914.
- Gywali B, Hey SP, Kesselheim AS (2019). Assessment of the clinical benefit of cancer drugs receiving accelerated approval. JAMA Intern Med 179: 906-913.
- OECD – Organisation for Economic Co-operation and Development (2018). Health Policy Studies: Pharmaceutical Innovation and Access to Medicines. https://read.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/pharmaceutical-innovation-and-access-to-medicines_9789264307391-en#page1, letzter Zugriff: 14.08.2019.
- Gaffney A, Lexchin J (2018). Healing an ailing pharmaceutical system: prescription for reform for United States and Canada. BMJ 361: k1039.

1 Einleitung

Gerd Glaeske

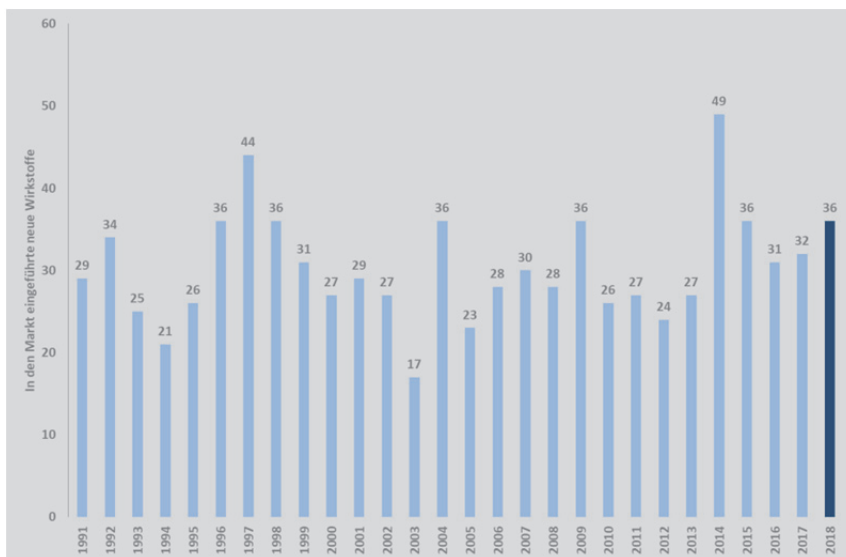
Im Innovationsreport 2019 werden die im Jahr 2016 neu zugelassenen Arzneimittel bezüglich ihrer Verordnungshäufigkeit und der publizierten wissenschaftlichen Ergebnisse zum Patientennutzen und zu den neu aufgetretenen unerwünschten Ereignissen im Versorgungsalltag analysiert und nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin einer Gesamtbewertung unterzogen. Der Versorgungsalltag wird auf der Basis von Routinedaten der Techniker Krankenkasse (TK) aus den Jahren 2016 und 2017 beschrieben. Für die jeweiligen Kostenberechnungen der Behandlung mit den besprochenen Arzneimitteln, die ebenfalls in die Gesamtbeurteilung miteingehen, wurden die Preise mit Stand vom 15. Januar 2019 herangezogen. Auf der Basis der TK-Routinedaten wurden auch regionale Verordnungsscharakteristika ermittelt, sowohl für die neuen Mittel insgesamt als auch gesondert für solche Präparate, die nach unseren in der Methodik beschriebenen Bewertung weder einen Zusatznutzen für Patienten noch unter Kostenaspekten Vorteil gegenüber bewährten therapeutischen Interventionen aufweisen und die daher gar nicht erst verordnet werden sollten.

Unter den in diesem Innovationsreport betrachteten neuen Wirkstoffen des Jahres 2016 befindet sich auch der HPV (Humanen Papillomvirus)-Impfstoff Gardasil® 9. Dies ist auch der Grund für die Aufnahme eines Sonderkapitels in diesen Report (s. Kapitel 6), das insbesondere die aktuelle und bisher publizierte Evidenz für die HPV-Impfung referiert, aber zusätzlich auch die Diskussion über die Impfung allgemein aufnimmt, die sich derzeit vor allem im Zusammenhang mit der Masernimpfung und einer möglichen Impfpflicht entwickelt hat. Ein vorgelegter Entwurf eines Masernschutzgesetzes, das u.a. die Zwangsimpfung von Ärzten, Geflüchteten in Flüchtlingsunterkünften, Lehrern und Betreuern in KITAs, Kindergärten oder Schulen und ein KITA-Verbot für ungeimpfte Kinder sowie Geldstrafen für Eltern oder Erziehungsberechtigte vorsieht, die ihre Kinder nicht impfen lassen, wurde am 17. Juli 2019 im Bundeskabinett verabschiedet. Nun stehen noch die Beratungen im Bundesrat und der Beschluss im Bundestag aus, bevor das Gesetz im März 2020 in Kraft treten soll (BMG, 2019). In diesem Kapitel werden auch Impfquoten aus Deutschland und aus anderen Ländern verglichen, in denen, wie bei uns, Impfempfehlungen, bestehen oder eine Impfpflicht eingeführt worden ist. Die auf dieser Basis dargestellten Analysen sollen letztlich Pro- oder Contra-Argumente für eine Impfpflicht liefern. Dass Impfempfehlungen auch einer aktuellen Evidenzorientierung folgen sollten, wird schließlich am Beispiel der Grippeimpfung gezeigt, die vor allem die Kinder und Jugendlichen stärker als bisher berücksichtigen sollte. Insgesamt kommen wir in diesem Kapitel zu dem Ergebnis, dass die Transparenz

für die Zulassungsbedingungen und die Empfehlungen für Impfstoffe sowie die Information über das Ausmaß des Nutzens einer Impfung im Verhältnis zu möglichen Schäden verständlicher formuliert und insgesamt verbessert werden müssen.

Im Jahre 2018 wurden, ohne die Biosimilars einzurechnen, 36 neue Medikamente auf den Markt gebracht. Ein Drittel aller neuen Arzneimittel, insgesamt zwölf, wird zur Behandlung von Krebserkrankungen angeboten, zehn zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen. Gemessen an den Jahren zuvor ist die Anzahl von neuen Medikamenten leicht angewachsen (s. auch Abbildung 1.1), gleichgeblieben ist aber die Dominanz der Mittel zur Anwendung in der Onkologie.

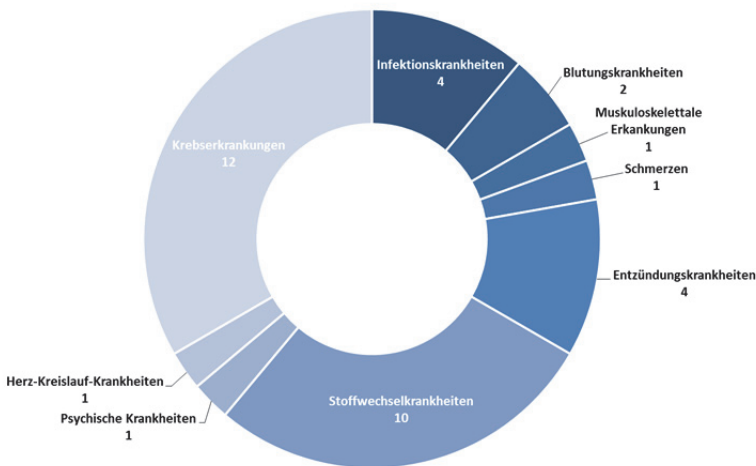
Abbildung 1.1: Neue Wirkstoffe im Jahr 2018



Quelle vfa, 2019

Neben den neuen Mitteln zur Behandlung von Krebs- und Stoffwechselerkrankungen sind noch jeweils vier Mittel gegen Entzündungen und Infektionen im Jahre 2018 auf den Markt gekommen. Der Rest entfällt auf Blutungskrankheiten (zwei), Herz-Kreislauf- und psychische Krankheiten (jeweils eins), muskelskelettale Erkrankungen (eins) und Schmerzen (eins) (s. auch Abbildung 1.2 bzw. Tabelle 1.1) (vfa, 2019).

Abbildung 1.2: Anwendungsgebiete der 36 neuen Wirkstoffe des Jahres 2018



Quelle vfa, 2019

Tabelle 1.1: Anwendungsgebiete der 2018 in Deutschland neu zugelassenen Arzneimittel

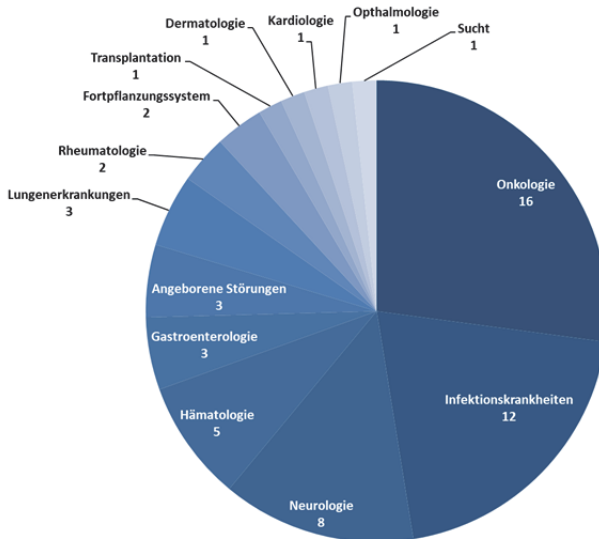
Anwendungsgebiet		Wirkstoff
Krebserkrankungen	Brustkrebs	Abemaciclib
	Begleitbehandlung bei Stammzelltransplantation	allogene, rekombinante T-Zellen
	DLBC, PMBCL	Axicabtagen ciloleucel
	Melanom	Binimetinib
	Lungenkrebs (NSCLC)	Durvalumab
	Melanom	Encorafenib
	akute myeloische Leukämie (AML)	Gemtuzumab ozogamin
	gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore	Lutetium (177 Lu) oxodotreotid
	Prostatakrebs	Padeliporfin
	Basalzellkarzinom	Sonidegib
	Diagnostikum zur Lokalisation von Wächterlymphknoten	Tilmanocept
	ALL, DLBCL	Tisagenlecleucel

Anwendungsgebiet		Wirkstoff
Stoffwechselkrankheiten	Diabetes mellitus Typ 2	Ertugliflozin / Sitagliptin
	Harnstoffzyklusstörungen	Glycerolphenylbutyrat
	Polyneuropathien bei erbter Transthyretin-Amyloidose	Inotersen
	Lipodystrophien bei Leptinmangel	Metreleptin
	Hyperkaliämie bei chronischer Nierenerkrankung	Patiomer
	Transthyretin-Amyloidose, ererbte	Patisiran
	Diabetes mellitus Typ 2	Semaglutid
	Mukoviszidose mit bestimmten Mutationen im CFTR-Gen	Tezacaftor / Ivacaftor
	Alpha-Mannosidose	Velmanase alfa
	Mukopolysaccharidose VII	Vestronidase alfa
Entzündungskrankheiten	eosinophiles Asthma	Benralizumab
	Perianalfisteln bei Morbus Crohn	Darvadstrocel
	Multiple Sklerose, primär progredient oder schubförmig	Ocrelizumab
	Plaque-Psoriasis	Tildrakizumab
Infektionskrankheiten	Prävention einer Re-Infektion mit Clostridium difficile	Bezlotoxumab
	HIV-Infektion	Bictegravir / Emtricitabin / Tenofovirafenamid
	Gürtelrose-Prävention	Impfstoff gegen Herpes Zoster
	CMV-Prophylaxe bei Stammzelltransplantation	Letermovir
Blutungskrankheiten	Hämophilie A bei Patienten mit Hemmkörpern gegen Faktor VIII	Emicizumab
	Hämophilie A	Rurioctocog alfa
Herz-Kreislauf Krankheiten	erworbene thrombotische thrombozytopenische Purpura	Caplacizumab
Muskuloskelettale Erkrankungen	Hypophosphatämie, X-chromosomal, mit Knochenerkrankung	Burosumab
Psychische Krankheiten	Schizophrenie	Cariprazin
Schmerzen	Migräneprophylaxe	Erenumab

Quelle vfa, 2019

Die Verteilung der Indikationen bei den neu zugelassenen Arzneimitteln in den USA ist übrigens ganz ähnlich, wie die folgende Graphik des *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) zeigt. Dies ist auch wegen der global agierenden pharmazeutischen Unternehmen (pU) nicht besonders erstaunlich:

Abbildung 1.3: CDER-Genehmigungen in den USA nach Therapiegebiet 2018



Quelle: Mullard, 2019, eigene Übersetzung

Unter den neuen Arzneimitteln befinden sich im Jahre 2018 auch zwei CAR-T-Zell-Therapien. Diese Therapien werden mit veränderten T-Zellen durchgeführt, die zuvor den jeweiligen Patienten entnommen werden und die dann nach einer gentechnischen „Nachrüstung“ im Labor zurückinjiziert werden und Krebszellen aufspüren und zerstören sollen. Eingesetzt wird diese Therapie bei Patienten mit bestimmten Leukämien oder Lymphomen. Da gravierende unerwünschte Wirkungen vorkommen können und auch der Patientennutzen noch besser untersucht und belegt werden muss, werden solche Therapien nur in spezialisierten Einrichtungen angewendet. Die beiden zugelassenen CAR-T-Zell-Produkte Kymriah® und Yescarta® gehören zu den derzeit besonders teuren Therapien, so kostet eine Behandlung mit Kymriah® mehr als 300.000 €. Beide wurden als *Orphan*-Arzneimittel zugelassen (s. auch weiter unten). Bei einigen anderen der neuen Krebsarzneimittel werden bei den betreffenden Patienten zunächst Gentests durchgeführt, um eine Stratifizierung bezüglich der „richtigen“ Patientengruppen

vornehmen zu können. Auf diese Weise kann im Vorhinein erreicht werden, dass keine Therapie eingeleitet wird, bei der ein Misserfolg wahrscheinlich ist, aber mögliche unerwünschte Wirkungen die Patienten unnötig belasten. Auf eine vorhandene BRAF-V600-Mutation soll z.B. getestet werden, bevor die neue Hautkrebs-Kombination Braftovi® (Encorafenib) und Mektovi® (Binimetinib) zur Anwendung kommt. Beide oral anwendbaren Tyrosinkinasehemmer kommen immer dann in Betracht, wenn die Patienten unter einem nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanom leiden. Auch beim Kinaseinhibitor Verzenios® (Abemaciclib), der bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eingesetzt wird, sollte zunächst mit einem Biomarker geprüft werden, ob das Karzinom hormonrezeptorpositiv bzw. negativ bezüglich des epidermalen Wachstumsfaktors 2 ist.

Bei der überraschend hohen Anzahl von neuen Arzneimitteln bei Stoffwechselerkrankungen geht es nicht nur um Diabetes mellitus Typ 2, sondern auch um neue Behandlungsmöglichkeiten von Stoffwechselstörungen, wie z.B. Mukoviszidose, Transthyretin-Amyloidose oder bestimmte Lipodystrophien. Bei den neuen Arzneimitteln gegen Entzündungskrankheiten handelt es sich z.B. um Mittel zur Behandlung der Darmkrankheit Morbus Crohn, der Hautkrankheit Psoriasis, des eosinophilen Asthmas und der Multiplen Sklerose (MS). Unter den übrigen neuen Arzneimitteln befindet sich auch ein neuer Impfstoff gegen Gürtelrose (Herpes Zoster) oder weitere Arzneimittel zur Behandlung von HIV, von Hämophilie A (Gerinnungsstörungen durch Mangel an Gerinnungsfaktor VIII) und von Schizophrenie sowie zur Vorbeugung von Migräne.

Die neuen Medikamente zur Anwendung bei Diabetes mellitus Typ 2 kommen alle aus bekannten Substanzgruppen, ihre Anwendung wurde aber z.T. deutlich vereinfacht. Semaglutid (Ozempic®) ist z.B. ein Wirkstoff aus der Gruppe der Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1)-Analoga, der sich durch eine besonders lange Wirkdauer auszeichnet und nur einmal pro Woche injiziert werden muss. Wahrscheinlich wegen des Erfolgs von Empagliflozin gibt es nun auch ein weiteres Gliflozin, eine Kombination des neuen SGLT-2-Hemmer Ertugliflozin und des schon lange bekannten DPP4-Inhibitor Sitagliptin in Tablettenform (Steglujan®). Schließlich wurde Glibenclamid zur Behandlung bei neonatalem Diabetes mellitus zugelassen. Dieses Krankheitsbild, das in den ersten sechs Lebensmonaten und genetisch bedingt auftritt, ist sehr selten (1:100.000 Geburten) und hat nichts mit einem Diabetes mellitus Typ 1 zu tun. Mit Amglicia® wurde nun eine Suspension zugelassen, die die bisherige umständliche Auflösung von Glibenclamid-Tabletten in Wasser „auflöst“ und den Vorteil der genaueren Dosierbarkeit anbietet.

Trotz aller Neuerungen: Die Dominanz der Arzneimittel gegen Krebserkrankungen ist ungebrochen und spiegelt sich auch in den Umsatzstatistiken der pU wider. Im Jahr 2018 entfällt etwa ein Drittel aller umsatzstarken Mittel auf den Bereich der Arzneimittel zur Behandlung von Krebsbehandlungen.

Tabelle 1.2: Die 20 führenden Präparate nach Industrieumsatz im Jahr 2018

Rang	Präparat (Hersteller) (Wirkstoff)	Anwendungsgebiet	Umsatz 2018 in Mio. €	Gegenüber 2017 in %
1	Humira® (Abbott/Abbvie) (Adalimumab)	z.B. Rheumatische Arthritis	756,7	-3,3
2	Eliquis® (Bristol-Myers Squibb/Pfizer) (Apixaban)	Antikoagulanzen	551,5	+30,8
3	Revlimid® (Celgene Europe) (Lenalidomid)	z.B. Myelom	468,6	+45,0
4	Xarelto® (Bayer) (Rivaroxaban)	Antikoagulanzen	419,7	+2,2
5	Zytiga® (Janssen-Cilag) (Abirateronacetat)	Prostatakrebs	288,3	+35,5
6	Gilenya® (Novartis) (Fingolimod)	MS	264,1	+2,5
7	Cosentyx® (Novartis) (Secukinumab)	z.B. Schuppenflechte	259,4	+24,6
8	Xtandi® (Astellas) (Enzalutamid)	Prostatakrebs	241,5	+1,9
9	Lucentis® (Novartis) (Ranibizumab)	Makuladegeneration	232,9	+3,1
10	Tecfidera® (Biogen) (Dimethylfumarat)	MS	220,5	-0,5
11	Imbruvica® (Janssen-Cilag) (Ibrutinib)	Blutkrebs	220,4	+34,0
12	Enbrel® (Pfizer) (Etanercept)	z.B. Rheumatische Arthritis	219,2	-33,4
13	Copaxone® (Teva) (Glatirameracetat)	MS	214,9	-6,2
14	Eylea® (Bayer) (Aflibercept)	Makuladegeneration	211,4	+11,8
15	Jakavi® (Novartis) (Ruxolitinib)	Blutkrebs	209,5	+17,4
16	Ibrance® (Pfizer) (Palbociclib)	Brustkrebs	206,2	-4,0
17	Stelara® (Janssen-Cilag) (Ustekinumab)	entzündliche Erkrankungen, z.B. Plaque-Psoriasis	200,2	+36,1
18	Lantus® (Sanofi-Aventis) (Insulin glargin)	Diabetes mellitus	187,3	-4,3
19	Lixiana® (Daiichi Sankyo Europe) (Edoxaban)	Antikoagulanzen	180,7	+65,3
20	Benepali® (Biogen) (Etanercept)	z.B. Rheumatische Arthritis	176,3	+33,5
Gesamtmarkt			33.516,2	+3,6

Quelle: nach IMS Health, 2018

Immer stärker im Mittelpunkt: *Orphan*-Arzneimittel

Neben den „gängigen“ Arzneimitteln wurden im Jahre 2018 auch 16 Medikamente als *Orphan*-Arzneimittel zugelassen, übersetzt „Waisenmedikamente“. Nach der Definition in der EU sind diese Arzneimittel für Menschen mit Krankheiten indiziert, an denen maximal fünf von 10.000 Einwohnern in der EU leiden, es sind insgesamt rund 256.000 Menschen betroffen. Bislang gibt es, so die Schätzungen, noch 6.000 bis 8.000 Erkrankungen, die nicht mit Arzneimitteln behandelbar sind, viele darunter entfallen auf die Seltenen Krankheiten (*Orphan Diseases*). Offensichtlich mit Blick auf eine bessere Versorgung dieser Menschen wurde im Dezember 1999 in der EU entschieden, dass ab dem Jahr 2000 regulatorische und ökonomische Anreize für die pU die Forschung im Bereich der *Orphan*-Arzneimittel, also der Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen, fördern sollten. Ein solches „Förderprogramm“ besteht auch in den USA, in Australien oder in Japan. Zu den Vorteilen gehören z.B. ermäßigte Zulassungsgebühren, ein zehnjähriges Exklusivrecht für die Vermarktung und beschleunigte Zulassungsverfahren. Nicht nur diese Vorteile, sondern auch die Möglichkeiten, hohe Preise im Markt zu erzielen, weil die Akzeptanz der verschiedenen Gesundheitssysteme für *Orphan*-Arzneimittel hoch ist, haben viele pU zur Forschung in diesem lukrativen Markt gebracht, der Wachstumsraten von rund 7 bis 8 % pro Jahr verspricht und schon einen Anteil von rund 15 % am weltweiten Arzneimittelumsatz erreicht hat. Insofern werden nicht nur Indikationsbereiche für die *Orphan*-Arzneimittel genutzt, die auf genetisch bedingte Erkrankungen zurückzuführen sind (dies war das ursprüngliche Einsatzgebiet dieser Mittel, wie z.B. Krankheiten des Immunsystems oder Enzymmangelkrankungen), sondern auch durch Biomarker erkennbare und zu differenzierende kleine Gruppen von Patienten mit onkologischen Erkrankungen, auf die sich vor allem große pU konzentrieren, weil auch dort hohe Preisvorstellungen zu realisieren sind – es ist geradezu „unfein“, bei Krebserkrankungen über Ausgaben für eine möglicherweise hilfreiche Therapie zu sprechen. Daher werden diese Möglichkeiten insbesondere von global agierenden pU genutzt, die z.B. zunächst eine Zulassung in den USA anstreben, weil dort das *Slicing* von Indikationen, also das „Zuschneiden“ der Patientenzahlen auf das „Maß“ der seltenen Krankheiten durch die Definition von Subgruppen z.B. im Bereich der Onkologie, durchaus akzeptiert wird. Und wenn einmal eine Zulassung erreicht wurde, tun sich andere Zulassungsagenturen wie die europäische EMA schwer, dieser Zulassungsentscheidung nicht zu folgen. Insofern ist der Eindruck unübersehbar, dass gerade *Orphan*-Arzneimittel die Therapiekosten bei einzelnen Krankheiten massiv in die Höhe treiben. Daher stehen diese Mittel auch derzeit bei vielen pU im Fokus des Interesses, weil die Forschung im Bereich der Waisenmedikamente, die schon vom Begriff her Mitleid signalisieren, lohnender zu sein scheint als bei den „üblichen“ Arzneimitteln: Nach einer langen Forschungspause im Bereich der *Orphan*-Arzneimittel

sind nun in der EU 108 Arzneimittel mit diesem Status im Markt, 52 hatten ehemals diesen Status und geschätzt 1.900 Produkte aus dem Bereich der Waisenerzneimittel sind in der Entwicklung. Die Pharmafirmen haben den lukrativen Markt erkannt und treiben ihn also immer weiter voran. Weltweit wird der Umsatz für solche Arzneimittel auf 131 Mrd. \$ geschätzt, schon 2014 sollen es 242 Mrd. \$ sein. Die jährlichen Wachstumsraten würden damit 12 % betragen und liegen damit doppelt so hoch wie bei den üblichen Medikamenten. Für die GKV fielen im Jahre 2017 etwa 3,3 Mrd. € an Ausgaben an, immerhin 8 % der Gesamtausgaben für Arzneimittel.

Hohe Preise, auch für *Orphan*-Arzneimittel, werden häufig mit den hohen Entwicklungskosten begründet. Letztlich ist aber die Transparenz der Forschungskosten bei keinem einzigen pU weltweit gegeben. Es gibt immer wieder Schätzungen, die aber auf unsicheren Annahmen beruhen und die auch leicht entkräftet werden können. So weist das *Tufts Center for Drug Development* in Boston darauf hin, dass derzeit 2,6 Mrd. \$ von einem pU investiert werden müssten, um ein neues Arzneimittel auf den Markt zu bringen. Dieser Betrag wird auch von einem US-amerikanischen Verbund von Pharmaunternehmen (PhARMA) bestätigt. Dagegen kommen Untersuchungen aus Portland und New York auf einen Betrag von 648 Mio. \$, die aufgewendet werden müssten, um ein *Orphan*-Arzneimittel auf den Markt zu bringen. Und dieser Betrag sei gut investiert, weil die Firma bei der Vermarktung zweieinhalbmal so viel an Gewinn erwarten kann, nämlich 1.658 Mio. \$ (Witte, 2019). Dass Pharmaverbände diese Rechnung nicht akzeptieren können, ist in diesem Zusammenhang keine Überraschung. Etwas anderes kommt hinzu: Die *New Pharmaceutical Research*, wie die Entwicklung gegenüber den früheren „*In-house*-Forschungsaktivitäten“ genannt werden kann, nämlich der früher üblichen *Old Pharmaceutical Research* im Bereich der chemisch synthetisierten Wirkstoffe, läuft ja in der Zwischenzeit unter Einbeziehung von „*Outhouse*-Forschung“: Biotech-Unternehmen entwickeln einen vielversprechenden Wirkstoff, der von einem großen Unternehmen gekauft und dann zur Marktreife im Rahmen der Erstellung von Zulassungsstudien gebracht wird. Beispiel: Der Wirkstoff Ranibizumab (Lucentis®, ein Mittel gegen altersbedingte Makuladegeneration) wurden für schätzungsweise 12 Mrd. \$ von dem Biotech-Unternehmen Genentech gekauft, das zur Roche Gruppe gehört. Für die Marktreife, die Durchführung von Zulassungsstudien und die Zulassung hat Novartis gesorgt, die dann auch das Mittel zu einem hohen Preis in den Markt gebracht haben. Es geht also nicht nur um Forschungs- oder Entwicklungskosten, sondern auch um „Beschaffungskosten“ des Wirkstoffes – das alles zusammengenommen führt dann letztlich zu den in der Zwischenzeit z.T. exorbitanten Preisen für einzelne Arzneimittel. Übrigens werden solche erfolgreichen Biotech-Firmen sehr oft von den Firmen aufgekauft, die bis dahin nur einzelne Wirkstoffe erstanden haben. Die hohen Preise sind auch ein Ergebnis der man-

gelnden Produktivität der Forschungsabteilungen großer pU, die sich dann bei den Ergebnissen anderer kleiner, aber wendigen und kreativen Firmen gegen „viel Geld“ bedienen müssen.

Natürlich gibt es Forschungsergebnisse, z.B. bei Morbus Gaucher oder der Duchenne-Muskeldystrophie, die für die Patienten ausgesprochen hilfreich sind, einen therapeutischen Fortschritt bedeuten und die vielfach auch ein längeres Überleben sichern – dies sind sinnvolle Therapieangebote mit einem Zusatznutzen für die Patienten. Bei den *Orphan*-Arzneimitteln mit onkologischen Indikationen, die auf der Basis stratifizierter Patientengruppen eine Zulassung erhielten und in den Markt kommen, sehen wir dagegen allzu oft keine wirklichen zusätzlichen Nutzen für die Patienten, weil beschleunigte Zulassungen oftmals auf der Basis von Surrogatparametern (z.B. Progressionsfreies Überleben und nicht *Overall Survival*) ausgesprochen werden und die Laufzeit und Größe der Studien nicht ausreicht, um ausreichende Daten für die Sicherheit in der Anwendung zu gewinnen. Hier steht in vielen Fällen die Profitorientierung im Vordergrund, die auch auf dem oftmals beobachteten *Off-label-use* nach der Zulassung aufbaut, weil die Mittel dann auch in anderen, bisher nicht untersuchten Indikationen eingesetzt werden. Daher kann es zudem nicht erstaunen, dass zwischen 2011 und 2017 bei insgesamt 64 AMNOG-Verfahren bei 33 *Orphan*-Arzneimitteln zur Behandlung onkologischer und hämatologischer Erkrankungen kein quantifizierbarer Zusatznutzen gefunden werden konnte. Dennoch: *Orphan*-Arzneimittel bleiben aus all den ökonomischen Anreizen die „Lieblinge der Pharmabranche“ und oft genug auch der „Milliarden-trick der Pharmariesen“.

Auch dieses Ergebnis ergibt sich u.a. aus den Anreizen der Fördermaßnahmen. Beschleunigte Zulassungen und Versprechen der Hersteller auf der Basis von Surrogatparametern müssten eine weit strengere Konsequenz in der Bewertung der Mittel nach sich ziehen als das heute der Fall ist. Ein oftmals festgestellter unklarer Zusatznutzen spricht auch dafür, dass es keine Ausnahmeregelungen im AMNOG Verfahren für *Orphan*-Arzneimittel geben darf, sie müssen den gleichen Prozess durchlaufen wie alle anderen neuen Arzneimittel. Eine Privilegierung, dass alle *Orphan*-Arzneimittel schon allein durch die Zulassung mit einem Zusatznutzen für die Patienten „geadelt“ sind, ist nicht gerechtfertigt, schließlich bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) nur noch das Ausmaß des Zusatznutzens. Zulassungs- und Bewertungsprozesse haben unterschiedliche Ziele, bei dem einen die *efficacy*, also eine wie auch immer definierte Wirksamkeit, beim anderen die *effectiveness*, ein klar definierter Patientennutzen: Verminderte Mortalität, verringerte Morbiditätslast, verringerte Nebenwirkungen und erhöhte Lebensqualität. Wenn dies nicht für die *Orphan*-Arzneimittel wie für allen anderen neuen Arzneimittel geprüft wird – und dies ist auf der Basis vor allem beschleunigter Zulassun-

gen kaum denkbar, wie jetzt auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) in einer bemerkenswerten Publikation festgestellt hat (Wieseler et al., 2019) – , ist dies letztlich zum Schaden der Patienten und führt zu unnötigen und dann auch noch erheblichen Belastungen des Gesundheitssystems. Zudem muss auch bedacht werden, dass die Förderung, die Anreize und die Gewinnaussichten bei der Forschung im Bereich der seltenen Krankheiten leider auch Gründe darstellen, warum die notwendige Forschung in anderen Indikationen vernachlässigt wird. Forschungsentscheidungen in kapitalistischen Systemen werden sich immer auch an den Profiterwartungen orientieren. Natürlich bleibt es in einem solchen System immer den Firmen vorbehalten, über ihre Forschungsaktivitäten und deren Finanzierung selber zu entscheiden. Diese Abwägungsprozesse haben aber z.B. dazu geführt, dass im Bereich Antibiotika, neurologischer und psychischer Erkrankungen (z.B. mit dem Ziel, neue Antidepressiva auf den Markt zu bringen (Bschor, 2018)) kaum noch geforscht wird, weil sich die spätere Preisgestaltung im Markt wegen der derzeitigen Dominanz der Generikaversorgung nicht mehr zu lohnen scheint. Möglicherweise müssten hier öffentlich finanzierte Forschungsprogramme die Lücke schließen, die dann allerdings mit einem gewissen Profitanteil der Pharmaunternehmen mitfinanziert werden müssten (in Italien müssen z.B. 5 % der Ausgaben für Werbung und Vertrieb in einen solchen Forschungsfonds eingezahlt werden).

Und der Ausblick?

Umso wichtiger ist es daher in der GKV, unter dem Eindruck steigender Preise einzelner Arzneimittel, vor allem auch im *Orphan*-Arzneimittel-Bereich, erweiterte Preisverhandlungen auf der Basis gesicherter gesundheitsökonomischer Evaluationen durchzuführen, also z.B. auf der Basis lebenslanger Krankheitskosten (Gerber-Grote, Windeler 2014). Daran mangelt es aber in unserem Gesundheitssystem. Es sollten differenzierte Verträge mit den Firmen abgeschlossen werden, die auch den Nutzen und Erfolge in der Behandlung von Patienten als Parameter einführen (z.B. im Rahmen von Pay for Performance/P4P-Vertragskonzepten). Ein verhandelter Preis müsste dann z.B. nach dem individuellen Erfolg in der Therapie abgestuft werden, eine Art *risk-sharing*-Vertrag mit *Pay-back* oder Rückversicherungsklausel. Darüber hinaus hat das Unternehmen die Verpflichtung, die Begleitforschung eines unabhängigen Institutes zu finanzieren und bei einem eingeschränkten Nutzenergebnis einen Ausgleich an die Kassen zu zahlen.

Dazu passen die Vorschläge des G-BA zum Thema „versorgungsbegleitende“ Forschung. In der Stellungnahme heißt es (G-BA, 2019, 11 ff):

„Die hauptamtlichen unparteiischen Mitglieder des G-BA begrüßen den vorliegenden Entwurf und die Möglichkeit des G-BA, weitere Datenerhebungen nach der Zulassung zum Zweck der Nutzenbewertung zu fordern, da dies eine wesentliche Grundlage für die weitere Evidenzgenerierung für Arzneimittel während der Anwendung in der klinischen Praxis schafft, bei denen die Evidenzlage zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung unzureichend ist. [Ergänzung: Dies gilt sowohl für den ambulanten wie stationären Bereich. GG] [...] Um das Instrument der begleitenden Datenerhebung in zweckverwirklichender Weise zukunfts- und damit hinreichend entwicklungs- und anwendungs-orientiert zu gestalten, wird es daher als sachgerecht angesehen, den Begriff „anwendungsbegleitend“ durch den Begriff „versorgungsbegleitend“ zu ersetzen. Gemäß Gesetzesbegründung kann es sich bei den Datenerhebungen z.B. um Anwendungsbeobachtungen, Fall-Kontroll-Studien oder Registerstudien handeln, solange die Datenerhebung „anwendungsbegleitend“ ist. Aus methodischer Sicht könnten auch kontrollierte Studien (zum Beispiel pragmatische Studiendesigns) versorgungsbegleitend durchgeführt werden und sollten von den möglichen Datenerhebungen mit umfasst sein. [...] Datenerhebungen ohne wissenschaftlichen Mehrwert und ohne transparente Veröffentlichung der Ergebnisse müssen auch im Rahmen der begleitenden Datenerhebungsforderung vermieden werden. [...] Zum Beispiel wäre es durch die Einrichtung einer unabhängigen zentralen Datenerfassung, z.B. im Rahmen eines klinischen Registers, prinzipiell möglich, therapie-relevante Krankheitsverlaufsdaten überregional produktunabhängig zu erfassen und die im Regierungsentwurf bezweckte Verbesserung der Evidenzgrundlage im Rahmen der Nutzenbewertung zu gewährleisten. Die Übermittlung pseudonymisierter personenbezogener Daten aus diesen Datenerhebungen an den G-BA zur Bewertung der Evidenz sollte nicht ausgeschlossen sein. Bei späterer Zulassung von Arzneimitteln mit gleichgelagerter Evidenzproblematik in selbiger oder ähnlicher Indikation könnten die versorgungsbegleitenden Daten in das gleiche Register, ggf. mit angepassten Modulen, eingepflegt werden, ohne dass neue Strukturen aufgebaut werden müssen. Interoperabilitätsproblematiken, die mit der Etablierung verschiedener Datenerhebungen entstehen, würden vermieden, und der Aufbau von Parallelstrukturen unterbunden.“

Diese Ansätze aus dem Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV), die hier vom G-BA kommentiert werden, können auch als Hinwendung zur Methodik einer Spätbewertung verstanden werden, die vor allem im Zusammenhang mit den beschleunigten Zulassungen mehr und mehr gefordert werden. Das AMNOG als lernendes System wird eben nicht umhinkommen, sich den neuen Herausforderungen in der Arzneimittelbewertung zu stellen – die Schwächen einer ausschließlichen Frühbewertung, die sicherlich als erfolgreicher Beginn einer Zugangsprüfung für den GKV-Markt zu betrachten ist, werden immer sichtbarer, die Ergänzung einer Spätbewertung aufgrund versorgungsbegleitender Daten in der Patientenbehandlung ist daher ein vielversprechender und notwendiger Schritt.

Quellen

- BMG – Bundesministerium für Gesundheit (2019). Gesetzentwurf der Bundesregierung: Entwurf eines Gesetzes für den Schutz vor Masern und zur Stärkung der Impfprävention (Masernschutzgesetz). <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/impfpflicht.html>, letzter Zugriff: 18.07.2019.
- Bschor T (2018). Antidepressiva. Wie man sie richtig anwendet und wer sie nicht nehmen sollte. München: Südwest-Verlag.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2019). Stellungnahme der hauptamtlichen unparteiischen Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 04.04.2019 zur öffentlichen Anhörung zum Gesetzentwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (Drucksache 19/8753). <https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4779/2019-04-04-PA-AfG-SN-GSAV-G-BA.pdf>, letzter Zugriff: 14.07.2019.
- Gerber-Grote A, Windeler J (2014). What is the contribution of health economic evaluations to decision-making in health care? Experiences from 7 selected countries. ZEFQ 108(7): 353-450.
- IMS Health – Institut für medizinische Statistik (Hrsg.) (2018). Der pharmazeutische Markt in Deutschland. Stand der Information: Dezember 2018, Frankfurt a.M.: Im Eigenverlag.
- Mullard A (2019). 2018 FDA drug approvals. nature reviews drug discovery. <https://www.nature.com/articles/d41573-019-00014-x>, letzter Zugriff: 20.05.2019.
- vfa – Verband der forschenden Pharma-Unternehmen (2019). Innovationsbilanz 2018, 11. Januar 2019: Viele Fortschritte durch neue Medikamente. Nature Reviews Drug Discovery 18(8): 85-89.
- Wieseler B, McGauran N, Kaiser T (2019). New drugs: where did we go wrong and what can we do better? BMJ 366: l4340.
- Witte F (2019). Millionen für eine Illusion. Frankfurter Allgemeine Woche 27: 44-46.

2 Ziele und Methodik

2.1 Zielsetzung

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

Im diesjährigen Innovationsreport stehen schwerpunktmäßig die neuen Wirkstoffe des Jahres 2016 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 2016 und 2017 ergänzt, um Einsichten in das Versorgungsgeschehen zu gewinnen. Im Rückblick auf die im Innovationsreport 2018 behandelten Arzneimittel (neue Wirkstoffe des Jahres 2015) wird auch gezeigt, wie diese sich im Markt weiterentwickelt haben und ob neue Risiken aufgetreten sind, die die Therapiesicherheit gefährden.

Das Sonderkapitel (Kapitel 6) diskutiert die Impfpflicht in Deutschland. Es geht zunächst um gesellschaftliche und historische Aspekte der Impfpflicht, auch im internationalen Vergleich, sodann um die pharmazeutischen und zulassungsbedingten Besonderheiten bezüglich des Nutzens sowie der Evidenzgenerierung bei Impfstoffen. Aus diesem Anlass wurde – anders als in den bisherigen Reporten – auch ein Impfstoff, ein neuvalentes HPV-Produkt, im diesjährigen Innovationsreport bewertet, unter Berücksichtigung der zulassungsbezogenen Unterschiede zu den bisher bewerteten Arzneimitteln.

2.2 Methodik zur Bewertung der neuen Arzneimittel

Für den vorliegenden Report wurden Medikamente mit neuen Wirkstoffen bewertet, die im Jahr 2016 erstmals in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt wurden. Generell wurden keine neuen Arzneimittel mit bereits in anderen zugelassenen Präparaten verfügbaren Wirkstoffen (z.B. Generika) oder neue Kombinationen aus bereits bekannten Wirkstoffen berücksichtigt. Von den 37 neuen Arzneimitteln des Jahres 2016 wurden 14 Präparate nicht in unsere Bewertung miteinbezogen: Dalbavancin (Xydalba®), Dinutuximab (Unituxin®, seit Juni 2017 außer Vertrieb), Idarucizumab (Praxbind®), Necitumumab (Portrazza®) und Susoctocog alfa (Obizur®) sind oder waren vorübergehend nur von krankenhausversorgenden

Apotheken direkt vom Hersteller zu beziehen und spielten in der ambulanten Versorgung keine Rolle. Ebenso wurden Afamelanotid (Scenesse®) und Tasimelteon (Hetlioz®) aufgrund ihrer speziellen und seltenen Indikation nicht in unsere Bewertung aufgenommen. Das am 01.05.2016 eingeführte Arzneimittel Ospemifem (Senshio®) ist seit April 2017 nicht mehr im Handel und findet daher keine Berücksichtigung. Bei den Wirkstoffen Daclizumab (Zinbryta®), Eisen (III)-Maltol (Feraccru®), Guanfacin (Intuniv®), Ivermectin (Scabioral®), Milnacipran (Milnaneurax®) und Pivmecillinam (X-Systo®) handelt es sich um bereits länger bekannte Arzneistoffe ohne Unterlagenschutz, die mit neuen Indikationen auf den deutschen Markt kamen und auch vom G-BA keiner Nutzenbewertung unterzogen wurden.

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

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

Unsere Bewertung der neuen Arzneimittel wird durch Sekundärliteratur unter dem Aspekt "Wie bewerten andere" ergänzt. Dazu gehören die Bewertungen des Innovationsgrades A-D nach der Methode von Fricke und Klaus, die Bewertungen des arznei-telegramms (a-t) und seiner Datenbank (atd), des Arzneimittelbriefes (AMB) sowie die sieben Bewertungsstufen von Prescrire International zwischen „BRAVO“ und „not acceptable“. Die Methode von Fricke und Kollegen basiert auf pharmakologischen Kriterien und beurteilt primär die Neuartigkeit des Wirkungsmechanismus der Arzneistoffe (Fricke & Schwabe, 2001). Das Hauptgewicht der Bewertung liegt dabei auf dem angestrebten therapeutischen Effekt: „Führt ein neuartiger Wirkungsmechanismus (A) nicht zu der entsprechenden Verbesserung des therapeutischen Nutzens, wird die unterschiedliche Bewertung der klinischen Eigen-

schaften durch eine zusätzliche Kennzeichnung hervorgehoben. Solche Doppelbewertungen ergeben sich aus einer unterschiedlichen Beurteilung der pharmakologischen Aspekte (z. B. neuartiges Wirkprinzip) und der klinischen Studiendaten, wenn ein pharmakologisch innovatives Arzneimittel keine therapeutische Überlegenheit gegenüber bereits verfügbaren Arzneimitteln mit gleicher Indikation gezeigt hat (A/C)“ (Fricke, 2016).

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

Für die Leitlinienempfehlungen zu den einzelnen Arzneimitteln und ihren jeweiligen Indikationsgebieten wurden Leitlinien genutzt, die im Register der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) eingetragen sind. Wurde zu den entsprechenden Indikationsgebieten keine AWMF-Leitlinie gefunden, erfolgte eine Recherche nach anderen nationalen oder internationalen Handlungsempfehlungen.

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

Verfügbare Therapien

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

- **Grün:** Das neue Arzneimittel bietet erstmals die Möglichkeit, die Erkrankung, für die es zugelassen ist, medikamentös zu behandeln sowie bessere Therapieergebnisse zu erzielen (therapeutische Innovation).
- **Weiß:** Das neue Arzneimittel wurde vom pU vom Markt genommen und deshalb nicht bewertet.

(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 jeweiligen Erkrankung bezüglich klinisch relevanter Endpunkte eine Verbesserung gegenüber den bisher verfügbaren Arzneimitteln. Der erforderliche Zusatzeffekt wird hier in Abhängigkeit von der jeweiligen Indikation festgelegt, so dass z.B. auch kleinere, aber patientenrelevante Verbesserungen bei seltenen Erkrankungen, für die es noch keine Therapie gibt, an Gewicht gewinnen. Ebenfalls wurde mit „grün“ bewertet, wenn es eindeutige Belege dafür gibt, dass die Nutzen-Schaden-Bilanz gegenüber bisherigen Therapien, z.B. aufgrund einer Verminderung schwerer unerwünschter Wirkungen, reduziert ist.

Kosten

- **Rot:** Das neue Arzneimittel ist in Bezug auf einen vergleichbaren Anwendungszeitraum teurer als andere bisher für das jeweilige Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel bzw. die 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 bzw. die zweckmäßige Vergleichstherapie. Oder einige wichtige Arzneimittelgruppen sind günstiger, während andere relevante Alternativen teurer sind als das neue Arzneimittel. Nur bei einem quantifizierbaren Zusatznutzen wird auch ein höherer Preis akzeptiert. Bei mehreren Indikationen ist primär die Indikation für die Bewertung relevant, bei welcher aufgrund epidemiologischer Daten die meisten Anwender zu erwarten sind.
- **Grün:** Das neue Arzneimittel ist in Bezug auf einen vergleichbaren Anwendungszeitraum günstiger als bisher für das jeweilige Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel bzw. als die zweckmäßige Vergleichstherapie. Bei mehreren Indikationen ist primär die Indikation für die Bewertung relevant, bei welcher aufgrund epidemiologischer Daten die meisten Anwender zu erwarten sind.
- **Weiß:** Ein aktueller Kostenvergleich mit Arzneimitteln, die sich bereits länger auf dem Markt befinden, ist entweder aufgrund einer fehlenden Markteinführung bzw. einer Marktrücknahme des neuen Arzneimittels oder aufgrund des Fehlens einer zweckmäßigen medikamentösen Vergleichstherapie nicht möglich.

Wenn die Ampel bei den „verfügbaren Therapien“ rot gekennzeichnet ist, ist dies nicht automatisch negativ zu sehen. Sofern diese neue Substanz einen therapeutischen Fortschritt mit sich bringt, also eine grüne Ampel beim „(Zusatz-)Nutzen“ aufweist, kann immer noch eine relevante therapeutische Innovation vorliegen. In der Regel ist jedoch bei einem nachgewiesenen (Zusatz-)Nutzen die Verfügbarkeitsampel mindestens auf „gelb“ gestellt, weil mit der Anwendung des Mittels Vorteile verbunden sein können, z.B. für definierte kleine Patientengruppen. Die Verfügbarkeit bestehender Therapien orientiert sich hier an der Situation zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses am 01.05.2019, ebenso wird der (Zusatz-)Nutzen auf Basis der aktuellen Literatur zum Redaktionsschluss bestimmt. Die Kosten werden auf Basis der Preisstände gemäß Lauer-Taxe mit Stand vom 15.01.2019 beurteilt. Sollte das neue Arzneimittel für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen sein, wurde unsere Bewertung durch die Haupt- bzw. Erstindikation geleitet, sofern diese identifizierbar war.

Im Rahmen der klinischen Studien möglicherweise auftretende unerwünschte Ereignisse bzw. Nebenwirkungen wurden gemäß § 3 Abs. 6, 7 und 8 der „Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von

klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen“ (GCP-Verordnung) wie folgt definiert und so auch in den Bewertungen dieses Reports behandelt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2012):

- **Unerwünschtes Ereignis** (Unerwünschtes Arzneimittelereignis, UAE) ist jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit diesem Präparat steht.
- **Nebenwirkung** (Synonym: unerwünschte Arzneimittelwirkung, UAW) ist jede nachteilige und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat, unabhängig von dessen Dosierung.
- **Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis** oder schwerwiegende Nebenwirkung ist jedes unerwünschte Ereignis oder jede Nebenwirkung, das oder die tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat.

Die im Rahmen der Wirkstoffporträts angegebenen Therapiekosten wurden für die Packungsgröße berechnet, deren Verordnung für die angegebene Behandlungsdauer am preisgünstigsten war. Die Berechnung erfolgte auf Basis der Brutto-Apothekenverkaufspreise zum Preisstand 15.01.2019 (Lauer-Taxe). Reimporte sowie mögliche Rabatte (durch pU und Apotheke) wurden nicht berücksichtigt, so dass die Preise nur als Richtwert betrachtet werden können. Sofern das jeweilige Arzneimittel für mehrere Indikationsgebiete in unterschiedlicher Dosierung zugelassen ist, wurden die Therapiekosten separat für jedes Indikationsgebiet berechnet. Die Dosierungen wurden den Fachinformationen der pU entnommen. Gab es unterschiedliche Dosierungsempfehlungen (z.B. Initialdosis, Erhaltungsdosis, Komedikation), wurden die definierten Tagesdosen zur Dosisberechnung hinzugezogen. Abweichungen in den Berechnungen finden explizit Erwähnung bei den jeweiligen Wirkstoffporträts. Bezog sich die Wirkstoffmenge auf das Körpergewicht (KG) oder die Körperoberfläche (KOF), wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt und als Standard 77,0 kg Körpergewicht bzw. 1,90 m² als durchschnittliche Körperoberfläche (KOF) angenommen (Statistisches Bundesamt, 2019). 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 Injektions-suspensionen.

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

2.3 Methodik der Routinedaten-Analyse

Für die Analyse zur Versorgung mit innovativen Arzneimitteln wurden Arzneimitteldaten aus der ambulanten Versorgung von 9,7 Mio. Versicherten (im Jahr 2016) und 9,9 Mio. Versicherten (im Jahr 2017) 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 ermöglicht, anonymisierte Datensätze miteinander zu verknüpfen, ohne dass die Identität der Versicherten festgestellt werden kann. Es wurden für die allgemeinen Auswertungen nur Daten berücksichtigt, bei denen auch Angaben zu Alter und Geschlecht der Versicherten vorlagen. Nach unserer Methodik entsprach eine ärztliche Verordnung analog zum Arzneiverordnungs-Report 2017 genau einer Arzneimittelpackung, d.h. zwei auf einem Rezeptblatt verordnete Packungen zählten als zwei Verordnungen. Bei den Verordnungsanalysen wurden neben Fertigarzneimitteln auch Rezepturen mit den neuen Wirkstoffen (z.B. bei den onkologischen monoklonalen Antikörpern) berücksichtigt. Hier flossen die Abrechnungsdaten ein, die auf dem Rezept vermerkt waren (Brutto-Apothekenabgabepreis).

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

Seit dem Inkrafttreten des GKV-Modernisierungsgesetzes (GMG) zum 01.01.2004 sind die Kassenärztlichen Vereinigungen gemäß § 295 SGB V zur Weitergabe ambulanter Daten an die GKV verpflichtet. So muss für jeden Patienten der Behandlungsanlass, das Datum der Leistungserbringung und die Art der Leistungserbringung genannt werden, wenn die Leistungen abgerechnet werden sollen. Die von der WHO entwickelte internationale Klassifikation der Krankheiten *International Classification of Diseases* (ICD) stellt die Grundlage der gesetzlich vorgeschriebenen Diagnoseverschlüsselung im ambulanten und stationären Sektor dar. In Deutschland wird die Diagnose als Behandlungsanlass nach der internationalen Klassifikation von Krankheiten in der deutschen Fassung (ICD-GM; *German Modification*) verschlüsselt und übermittelt. Eine Hierarchisierung nach Haupt- und Nebendiagnosen je Behandlungsfall ist derzeit nicht möglich, weswegen ein einzelner Arztbesuch, eine Arzneimittelverordnung bzw. eine therapeutische Maßnahme nicht eindeutig einer Diagnose zugeordnet werden kann. Werden Diagnosen in mehreren Quartalen bzw. von unterschiedlichen Ärzten wiederholt, kann dies als Maßnahme betrachtet werden, möglichst nur tatsächlich Erkrankte auszuwählen (Windt, 2010).

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

Zusätzliche Überwachung ▼

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

Alle von uns bewerteten neuen Wirkstoffe des Jahres 2016 finden sich auf der Europäischen Liste der unter zusätzlicher Überwachung stehenden Arzneimittel (EMA, 2019).

Blaue Hand

Das Logo der „Blauen Hand“, das dem Logo der „Roten Hand“ für sicherheitsrelevante Informationen zu Arzneimitteln nachempfunden ist, kennzeichnet seit Dezember 2016 behördlich angeordnetes und genehmigtes Schulungsmaterial. Solches Schulungsmaterial wird für Arzneimittel erstellt, bei denen die Informationen in der Packungsbeilage allein als nicht ausreichend erachtet werden, um ein mögliches Risiko bei der Anwendung zu minimieren. Das BfArM oder das PEI können den pU zur Erstellung dieser ergänzenden Schulungsmaterialien für Ärzte, Apotheker und Patienten (z.B. Patientenpass zur Verlaufskontrolle, Patientenbroschüre) mit dem Ziel verpflichten, die Arzneimittelsicherheit bei der bestimmungsgemäßen Anwendung der betreffenden Medikamente zu verbessern. Die Kennzeichnung mit dem Symbol der „Blauen Hand“ soll gewährleisten, dass die entsprechenden Zusatzinformationen nicht mit Werbung verwechselt werden und die Adressaten verlässlich erreichen. Das beauftragte Schulungsmaterial kann auch auf den Internetseiten von BfArM und PEI eingesehen werden (AkdÄ, 2019).

Für die von uns bewerteten Wirkstoffe des Jahres 2016 Daratumumab und Selexipag ist derartiges Schulungsmaterial verfügbar.

Tabelle 2.1: Im Report bewertete neue Wirkstoffe des Jahres 2016 und die entsprechenden ATC-Codes

Wirkstoff	Besonderheiten	ATC-Code
Albutrepenonacog alfa	▼ O	B02BD33
Brivaracetam	▼ Zulassungserw. Kinder ab 01/2019	N03AX23
Daratumumab	▼ O, C Blaue Hand, Überschreitung der 50 Mio. €-Grenze, 2 neue Anwendungsgebiete, 3 G-BA-Beschlüsse, 2 davon befristet	L01XC24
Efmoroctocog alfa	▼ Europäisches Risikobewertungsverfahren für alle Faktor-VIII-Präparate	B02BD32
Eftrenonacog alfa	▼ O	B02BD34
Elbasvir/Grazoprevir	▼ 2 Rote-Hand-Briefe (RHB) für alle DAA	J05AP54 J05AX68

Wirkstoff	Besonderheiten		ATC-Code
Elotuzumab	▼		L01XC23
HPV-Stämme	▼	Impfstoff (neunvalenter HPV)	J07BM03
Mepolizumab	▼	Zulassungserw. Kinder ab 03/2019	R03DX09
Migalastat	▼	O	A16AX14
Olaratumab	▼	O, C RHB befr. G-BA-Beschluss Widerruf der Zulassung	L01XC27
Opicapon	▼		N04BX04
Osimertinib	▼	3 G-BA-Beschlüsse	L01XE35
Palbociclib	▼	2 G-BA-Beschlüsse (1 befr.)	L01XE33
Pitolisant	▼	O	N07XX11
Sacubitril/Valsartan	▼		C09DX04
Selexipag	▼	Blaue Hand	B01AC27 C02KX09
Sofosbuvir/Velpatasvir	▼	2 RHB für alle DAA	J05AP55 J05AX69
Talimogen laherparepvec	▼		L01XX51
Tenofoviralfenamid/ Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin	▼	RHB, Zulassungserw. Kinder ab 07/2018, 2 G-BA-Beschl.	J05AR18
Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin	▼		J05AR17
Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin/Rilpivirin	▼		J05AR19
Trifluridin/Tipiracil	▼	befr. G-BA-Beschluss	L01BC59

O: Orphan-Arzneimittel, C: Conditional approval: Bedingte Zulassung

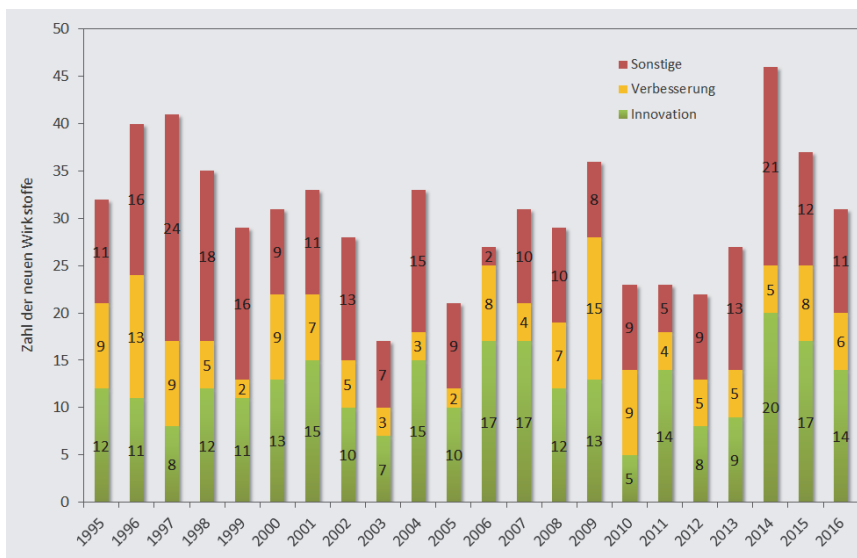
Quellen

- AKdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2019). Schulungsmaterial zu Arzneimitteln: Die Blaue Hand kennzeichnet Material, das von den Behörden geprüft und genehmigt wurde.
<https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201901-2/106h/index.php>, letzter Zugriff: 25.04.2019.
- EMA – European Medicines Agency (2019). List of medicinal products under additional monitoring.
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>, letzter Zugriff: 08.05.2019.
- Fricke U, Günther J (2001). Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt. Bonn: WIdO.
- Fricke U, Schwabe U (2001). Neue Arzneimittel. In: U. Schwabe, D. Paffrath (Hrsg.) Arzneiverordnungsreport 2000. Berlin, Heidelberg: Springer. 18-50.
- Fricke U (2016). Pharmakologische Bewertung neuer Arzneimittel 2015. InVo - Information zu Verordnungen in der GKV. Westfalen-Lippe: Kassenärztliche Vereinigung Westfalen Lippe.
- Statistisches Bundesamt (2019). Gesellschaft und Umwelt - Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten - Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html;jsessionid=A44075FF94EE35A83D6B3EAA4030F78C.internet722>, letzter Zugriff: 25.04.2019.

3 Neue Arzneimittel des Jahres 2016 – Übersicht

Im Jahr 2016 kamen in Deutschland insgesamt 50 neue nicht-generische Arzneimittel auf den Markt. Darunter befanden sich mit Cabozantinib, Daclizumab, Guanfacin, Irinotecan, Ivermectin, Lenvatinib, Pivmecillinam und Umeclidinium acht bekannte Wirkstoffe, die bereits in der Vergangenheit eine Zulassung für andere Indikationen erhalten hatten. Weitere neun Arzneimittel entfielen auf bekannte Wirkstoffe in neuen Kombinationen. Von den verbleibenden 33 Arzneimitteln mit neuartigen Wirkstoffen enthielten drei Kombinationspräparate denselben neuen Wirkstoff (Tenofovirafenamid). Im Jahr 2016 kamen dementsprechend 31 neue Wirkstoffe auf den Markt. Im Vergleich zum Vorjahr mit 37 neuen Wirkstoffen waren es 16,2 % weniger (Abb. 3.1). Unter den neuen Wirkstoffen befanden sich neun, die als *Orphan*-Arzneimittel zugelassen wurden. Für einen dieser Wirkstoffe – Dinutuximab – wurde allerdings die Zulassung auf Antrag des Zulassungsinhabers widerrufen. Seit Dezember 2017 ist mit Dinutuximab beta ein Antikörper verfügbar, der denselben Wirkmechanismus aufweist, jedoch in einer anderen Zelllinie produziert wird.

Abbildung 3.1: Markteinführung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen eingeteilt in innovative und verbesserte Wirkstoffe im Zeitraum 1995 – 2016



Eigene Darstellung nach Schwabe et al., 2017

Basierend auf der Klassifikation, ursprünglich nach Fricke und Klaus, bewerteten die Autoren des Arzneiverordnungs-Reports 2017 den Innovationsgrad der neuen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen (Schwabe et al., 2017). Sie vergaben insgesamt dreizehnmal ein „A“ ohne Doppelbewertung für innovative Wirkprinzipien mit therapeutischer Relevanz: für Afamelanotid zur Prävention von Phototoxizität bei erythropoetischer Protoporphyrrie, Daratumumab und Elotuzumab bei multiplem Myelom, Dinutuximab (AV) bei Hochrisiko-Neuroblastom, Idarucizumab als Antidot für Dabigatran, Mepolizumab bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, Migalastat bei Morbus Fabry, Necitumumab¹ bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*Non-Small-Cell Lung Carcinoma*, NSCLC), Olaratumab² bei fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, Palbociclib bei Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, Sacubitril/ Valsartan bei symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, Talimogen laherparepvec bei metastasiertem Melanom und Tasimelteon beim Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom. Im Vergleich zum Vorjahr wurde somit ein Wirkstoff mehr mit „A“ bewertet. Zusätzlich erhielt der Wirkstoff Pitolisant die Doppelbewertung „A/C“ als Arzneimittel mit neuartigem Wirkmechanismus, aber ohne Überlegenheit gegenüber bereits bekannten therapeutischen Alternativen. Im Vorjahr bekamen insgesamt drei Wirkstoffe die Bewertung „A/C“ (Schwabe & Paffrath, 2016). Eine Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften attestierten die Autoren sechs der neuen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen des Jahres 2016 (Kategorie „B“): Osimertinib bei NSCLC, dem neunvalenten Humanen Papillomvirus-Impfstoff Gardasil® 9³, Susoctocog alpha bei erworbener Hämophilie durch Faktor-VIII-Antikörper, Tenofovirafenamid in verschiedenen Kombinationen bei HIV-Infektion, Trifluridin plus Tipiracil bei metastasiertem kolorektalem Karzinom und Velpatasvir in Kombination mit dem bereits bekannten Sofosbuvir bei chronischer Hepatitis C. Für elf Wirkstoffe sahen sie keine oder nur marginale Unterschiede zu bereits eingeführten Präparaten und stuften diese als Analogpräparate in Kategorie „C“ ein. Dazu zählt Ospemifen, welches inzwischen nicht mehr im Handel ist.

Tabelle 3.1 gibt für die im Innovationsreport 2019 untersuchten Wirkstoffe einen Überblick über die Bewertungen gemäß Arzneiverordnungs-Report und die Bewertungen durch andere Standardwerke. Der vom G-BA festgestellte Zusatznutzen ist ebenfalls aufgeführt. Fand die Nutzenbewertung für mehrere Subgruppen statt, ist in Klammern angegeben, welcher Anteil der insgesamt betrachteten Subgruppen den in der Tabelle aufgeführten Zusatznutzen aufwies.

¹ Necitumumab (Portrazza®) wurde 2017 kurzfristig vom Markt genommen, ist aber jetzt wieder verfügbar.

² Olaratumab (Lartruvo®) ging am 08.05.2019 außer Handel.

³ Dieser Impfstoff wurde anlässlich des Sonderkapitels in die Bewertungen des Innovationsreports 2019 aufgenommen, obwohl Impfstoffe sonst aufgrund ihrer Zulassungsbedingungen nicht im Innovationsreport beurteilt werden.

Die Pharmazeutische Zeitung (PZ) beurteilte 19 der 23 Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen des diesjährigen Innovationsreports. Als Sprunginnovation wurden vorläufig acht Wirkstoffe (Daratumumab, Elotuzumab, Mepolizumab, Olaratumab, Palbociclib, Pitolisant, Sacubitril/Valsartan und Talimogen laherparepvec) eingestuft. Neun der Arzneistoffe, die zum Teil in fixen Kombinationen angeboten werden, wurden als Schrittinnovation deklariert (Albutrepenonacog alfa, Efmoroctocog alfa, Eftrenonacog alfa, Migalastat, Opicapone, Osimertinib, Selexipag, Trifluridin/Tipiracil und Velpatasvir/Sofosbuvir). Nur der Wirkstoff Brivaracetam und die Kombination Elbasvir/Grazoprevir wurden als Analogpräparate gewertet (PZ, 2016).

Eine Bewertung allein anhand der Nutzen-Schaden-Relation und dem daraus folgenden therapeutischen Stellenwert trifft das arznei-telegramm (a-t) bzw. die zugehörige Arzneimitteldatenbank (atd). Von den acht bewerteten Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen wurden drei als „Mittel der Wahl“ eingeordnet: Elbasvir/Grazoprevir allerdings nur bei Hepatitis C Genotyp 1 und 4 mit schwerer oder dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, Velpatasvir/Sofosbuvir in bestimmten Situationen (abhängig vom Genotyp und dem Vorliegen einer Leberzirrhose) und der HPV-Impfstoff Gardasil® 9. Für die zugelassenen Impfstoffe gegen Humane Papillomviren nimmt das arznei-telegramm eine gemeinsame Bewertung vor. Welche Vakzine zu bevorzugen ist, lässt sich laut atd schwer einschätzen, für Jungen ziehen die Autoren jedoch Gardasil® 9 vor. Als „Mittel der Reserve“ werden bei den übrigen Präparaten Mepolizumab und Sacubitril/Valsartan eingestuft, erstgenanntes jedoch nur mit Einschränkungen. „Varianten ohne besonderen Stellenwert“ sind für das a-t Brivaracetam und Opicapone. Olaratumab und Talimogen laherparepvec beurteilen die Autoren als „umstrittenes Therapieprinzip“ (a-t, 2019).

Die Zeitschrift „Der Arzneimittelbrief – Unabhängige Arzneimittelinformation“ (AMB) äußert sich zu sieben der neuen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen. Für Daratumumab und Elotuzumab ist eine endgültige Bewertung des therapeutischen Stellenwertes laut AMB noch nicht möglich. Weitere medizinische Erkenntnisse würden dringend benötigt, auch angesichts der sehr hohen Kosten. Efmoroctocog alfa und die Fixkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid wurden nicht gesondert bewertet, jedoch weist der AMB darauf hin, dass vom G-BA kein Zusatznutzen festgestellt wurde. Bei Mepolizumab wird auf die Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma verwiesen, welche den Einsatz des Antikörpers erst in der letzten Therapiestufe und nur durch einen Pneumologen vorsieht. Hinsichtlich Sacubitril/Valsartan sehen die Autoren trotz der insgesamt positiven Bewertung (noch) keine Veranlassung, die Wirkstoffkombination als neuen Standard in der Therapie der Herzinsuffizienz umzusetzen. Zur Kombination Sofosbuvir/Velpatasvir stellt der AMB fest, dass die Therapie der chronischen Hepatitis C wirksamer und einfacher geworden ist (Ludwig & Schuler, 2019).

Tabelle 3.1: Ausgewählte neue Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen des Jahres 2016 und deren Bewertungen in Standardwerken

Wirkstoff	Indikation	G-BA Nutzenbewertung	Fricke et al.	a-t/ atd	AMB- Bewertung	PZ- Bewertung
Albutrepeno- nacog alfa	Hämophilie B	Nicht quantifizierb. ZN (1/1)	C	keine	keine	Schritt- innovation
Brivaracetam	Epilepsie	ZN nicht belegt (2/2)	C	Variante ohne bes. Stellenw.	keine	Analog- präparat
Daratumumab	Multiples Myelom	Hinweis auf beträchtl. ZN (1/3) Anhaltspunkt für beträchtl. ZN (1/3) ZN nicht belegt (1/3)	A	keine	als Kombination wirksamste Op- tion zur Verlän- gerung des PFS, weitere Studien zum CER bei MM erforderl., auch wgn. der exorbitanten Jahrestherapie- kosten	Sprung- innovation
Efmoroctocog alfa	Hämophilie A	ZN nicht belegt (1/1)	C	keine	keine	Schritt- innovation
Eftrenonacog alfa	Hämophilie B	Nicht quantifizierb. ZN (1/1)	C	keine	keine	Schritt- innovation
Elotuzumab	Multiples Myelom	Anhaltspunkt für geringen ZN (1/1)	A	keine	weitere Studien zum CER beim MM erforderl., auch wgn. der exorbitanten Jahrestherapie- kosten	Sprung- innovation
Elbasvir/ Grazoprevir	cHCV	ZN nicht belegt (2/2)	C	Variante ohne bes. Stellen- wert mit mögl. Preisvorteil Mittel der Wahl nur bei Genotyp 1&4 mit schwerer od. dialyse- pflichtiger Nie- reninsuffizienz	keine	Analog- präparat
Humaner Papillomvirus- Impfstoff (nonavalent)	HPV-Impfstoff	keine NBW	B	Mittel der Wahl einige offene Fragen	wirksam zur Verhinderung von Genital- warzen und Vorstufen des Zervix-CA	keine
Mepolizumab	Asthma bronchiale	Anhaltspunkt für geringen ZN (1/3) ZN nicht belegt (2/3)	A	Mittel der Reserve mit Einschränkn.	keine	Sprung- innovation
Migalastat	Morbus Fabry	Nicht quantifizierb. ZN (1/1)	A	keine	keine	Schritt- innovation
Olaratumab	Weichgewebesarkom	Beträchtl. ZN (1/1)	A	Zweifelhaftes Therapieprinzip	keine	Sprung- innovation

Wirkstoff	Indikation	G-BA Nutzenbewertung	Fricke et al.	a-t/ atd	AMB- Bewertung	PZ- Bewertung
Opicapon	Morbus Parkinson	ZN nicht belegt (1/1)	C	Variante ohne bes. Stellenw.	keine	Schritt- innovation
Osimertinib	nicht-kleinzell. Lungen-CA NSCLC	Anhaltspunkt für beträchtl. ZN (2/6) ZN nicht belegt (4/6)	B	keine	keine	Schritt- innovation
Palbociclib	HR-positives, HER2- negatives Mamma- CA	ZN nicht belegt (4/4)	A	keine	keine	Sprung- innovation
Pitolisant	Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	Nicht quantifizierb. ZN (1/1)	A/C	keine	keine	Sprung- innovation
Sacubitril/ Valsartan	chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Anhaltspunkt für beträchtl. ZN (1/2) Anhaltspunkt für geringen ZN (1/2)	A	Mittel der Reserve	noch kein Paradigmen- wechsel	Sprung- innovation
Selexipag	Pulmonal arterielle Hypertonie	ZN nicht belegt (1/1)	C	keine	keine	Schritt- innovation
Talimogen laherparepvec	Melanom	ZN nicht belegt (3/3)	A	Umstrittenes Therapieprinzip	keine	Sprung- innovation
Tenofovir- afenamid/ Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin	HIV	ZN nicht belegt (6/6)	B	keine	keine	keine
Tenofovir- afenamid/ Emtricitabin/ Rilpivirin	HIV	ZN nicht belegt (4/4)	B	keine	keine	keine
Tenofovir- afenamid/ Emtricitabin	HIV	ZN nicht belegt (4/4)	B	keine	keine	keine
Trifluridin/ Tipiracil	Metastasiertes Kolonrektalkarzinom	Anhaltspunkt für geringen ZN (1/1) Anhaltspunkt für beträchtl. ZN (1/9) Anhaltspunkt für geringen ZN (1/9) Anhaltspunkt für nicht quantifizierb. ZN (1/9) ZN nicht belegt (6/9)	B	keine	keine	Schritt- innovation
Sofosbuvir/ Velpatasvir	CHCV		B	Mittel der Wahl in best. Situationen jedoch mit geringem Erfahrungs- hintergrund	Therapie der chronischen Hepatitis C ist wirksamer und einfacher geworden	Schritt- innovation

NBW=Nutzenbewertung, a-t=arznei-telegramm, atd=Arzneimitteldatenbank, AMB=Der Arzneimittelbrief, PZ=Pharmazeutische Zeitung, O=*Orphan*-Arzneimittel, CA=Carcinom, CHCV=chronische Hepatitis C Virus-Infektion, GT=Genotyp, ZN=Zusatznutzen, Quotient (x/y)=(Anzahl Subgruppen mit entsprechender Bewertung/Gesamtzahl bewerteter Subgruppen)

Der Umsatz der neuen Arzneimittel des Jahres 2016 lag in der untersuchten Population der TK-Versicherten im Jahr 2017 bei rund 167 Mio. €. Dies sind rund 4 % der gesamten Arzneimittelausgaben der TK für das Jahr 2017, die sich auf insgesamt 4,25 Mrd. € beliefen. Verglichen mit dem Vorjahr (145 Mio. € Ausgaben im Jahr 2016 für die neuen Arzneimittel des Jahres 2015) waren die Ausgaben der TK

für die neuen Arzneimittel um 15 % höher. Die Menge der verordneten Packungen lag mit 128,5 Tausend rund 7 % unterhalb der Packungsmenge des Vorjahres (n = 138,1 Tsd. für das Jahr 2016). Ergab sich damals ein durchschnittlicher Preis pro Packung von 1.048 €, so waren es nun 1.298 €. Das umsatzstärkste Arzneimittel unter den Arzneimittelneuheiten des Jahres 2016 war im Jahr 2017 Palbociclib (Tabelle 3.2), welches zur Behandlung bestimmter Brustkrebs-Subtypen angewendet wird und 1.006 TK-Versicherten verordnet wurde (Tabelle 3.4). Die Kombination der Wirkstoffe Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid zur Therapie von HIV-Infektionen sowie Daratumumab zur Behandlung des multiplen Myeloms folgten auf Platz 2 und 3 der umsatzstärksten Arzneimittel (Tabelle 3.2).

Das im Jahr 2017 am häufigsten verschriebene Arzneimittel war mit 50,8 Tsd. verordneten Packungen der HPV-Impfstoff Gardasil® 9, mit dem eine aktive Immunisierung gegen bestimmte Virustypen erreicht werden kann, die zu durch HPV-Erkrankungen bedingten Vorstufen wie Zervix-, Vulva- und Vaginalkarzinomen sowie Vorstufen maligner Läsionen in diesem Bereich und Genitalwarzen führen können. Auf Rang 2 und 3 der häufigsten Verordnungen fanden sich Sacubitril/Valsartan zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz und Daratumumab (Tabelle 3.3).

Insgesamt erhielten 48.075 TK-Versicherte im Jahr 2017 ein Arzneimittel, das im Laufe des Jahres 2016 eingeführt worden war (Tabelle 3.4). Diese Anzahl lag im Vergleich zum Vorjahr um rund 8 % höher: 2016 bekamen noch 44.315 TK-Versicherte ein 2015 neu zugelassenes Arzneimittel verordnet.

Auf Bundeslandebene zeigten sich hinsichtlich der Verordnungsprävalenz bei den Neueinführungen wie auch schon in den Jahren zuvor auffällige regionale Differenzen. Die dargestellten Zahlen in Abb. 3.2 geben den Anteil der TK-Versicherten, die 2017 mindestens eine Neueinführung des Jahres 2016 erhielten, in Relation zur Gesamtzahl der TK-Versicherten (je 1.000 Versicherte) des jeweiligen Bundeslandes wieder. Die höchsten Anteile fanden sich in Sachsen-Anhalt, Hessen, Niedersachsen, Baden-Württemberg und Rheinland-Pfalz (zwischen 7,23 und 8,57 Promille), während Bremen (1,49 Promille) die niedrigste Verordnungsprävalenz aufwies. Im Vorjahr zeigte sich ein anderes Bild: In Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen, Mecklenburg-Vorpommern und dem Saarland waren die Verordnungsprävalenzen besonders hoch, während der niedrigste Wert ebenso wie 2017 in Bremen zu verzeichnen war. Die Gründe für solche Differenzen sind im Einzelnen nicht klar. Zu den Unterschieden trägt unter anderem die regionale Altersstruktur bei, aber möglicherweise auch der unterschiedliche Informationsstand der verordnenden Ärzte.

Bei sieben Arzneimitteln lag die Verordnungsprävalenz bei über zehn je 100.000 TK-Versicherten. Dies waren Gardasil® 9 (345,8), Sacubitril/Valsartan (42,8), drei verschiedene Tenofovirafenamid-haltige Kombinationen (10,3 bis 22,8), Opica-

pon und Palbociclib (jeweils 10,1). Im Mittel waren TK-Versicherte mit der Verordnung eines neuen Arzneimittels 27,2 Jahre alt (Vorjahresinnovationen: 58,1 Jahre). Das niedrige Durchschnittsalter ist insbesondere durch die große junge Population bei der HPV-Impfung zu erklären. Insgesamt entfielen 79,5 % der neuen Arzneimittel auf Frauen und nur 20,5 % auf Männer (Tabelle 3.4). Auch dies ist mit Blick auf die HPV-Impfung nachvollziehbar, die zum damaligen Zeitpunkt von der STIKO nur für Mädchen empfohlen wurde.

Tabelle 3.2: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2016 nach Bruttoumsatz im Jahr 2017 (TK und GKV)

Rang	Wirkstoff (Handelsname)	Techniker Krankenkasse			GKV gesamt*	
		Umsatz 2017 [in Tsd. €]	Umsatz- änd. zum Vorjahr	Verordnete Packg. 2017 [in Tsd.]	Umsatz 2017 [in Tsd. €]	Absatz 2017 [in Tsd.]
1	Palbociclib (Ibrance®)	28.696,6	+>999 %	5,3	232.198,6	42,8
2	Tenofoviralfenamid/ Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin (Genvoya®)	21.348,5	+58 %	7,2	113.586,7	38,5
3	Daratumumab (Darzalex®)	18.364,7	+204 %	10,2	885,7	0,5
4	Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin (Descovy®)	15.644,7	+101 %	8,5	87.514,8	48,7
5	Velpatasvir/Sofosbuvir (Epclusa®)	14.158,6	+32 %	0,7	193.435,5	9,8
6	Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin/Rilpivirin (Odefsey®)	11.930,9	+273 %	3,8	62.239,4	19,8
7	Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier®)	9.144,1	+>999 %	0,8	100.226,6	8,6
8	HPV-Stämme (Gardasil® 9)	8.270,7	+169 %	50,8	91.036,8	348,9
9	Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	7.019,8	+243 %	2,2	2.612,7	0,8
10	Mepolizumab (Nucala®)	5.676,6	+90 %	1,8	27.493,7	9,5
11	Sacubitril/Valsartan (Entresto®)	5.345,1	+142 %	22,8	63.300,4	286,1
12	Efmoroctocog alfa (Elocta®)	3.758,3	+289 %	2,8	8.198,0	3,2
13	Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)	3.288,5	+331 %	1,1	28.055,1	10,1
14	Migalastat (Galafold®)	3.197,8	+434 %	0,2	17.499,0	0,9
15	Elotuzumab (Empliciti®)	2.524,1	+83 %	1,6	643,8	0,4
16	Olaratumab (Lartruvo®)	2.274,4	+>999 %	1,3	101,5	0,1

Rang	Wirkstoff (Handelsname)	Techniker Krankenkasse			GKV gesamt*	
		Umsatz 2017 [in Tsd. €]	Umsatz- änd. zum Vorjahr	Verordnete Packg. 2017 [in Tsd.]	Umsatz 2017 [in Tsd. €]	Absatz 2017 [in Tsd.]
17	Selexipag (Upravi®)	1.788,3	+158 %	0,3	14.190,8	2,7
18	Brivaracetam (Briviact®)	1.077,5	+25 %	3,0	8.347,7	23,7
19	Opicapon (Ongentys®)	1.075,9	+>999 %	2,7	7.622,2	19,5
20	Osimertinib (Tagrisso®)	859,2	+62 %	0,1	5.560,1	0,7
21	Eftrenonacog alfa (Alprolix®)	733,1	+320 %	0,4	2.256,1	0,5
22	Pitolisant (Wakix®)	402,8	+421 %	0,7	1.951,5	3,6
23	Talimogen laherparepvec (Imlygic®)	224,4	+148 %	0,1	1.846,0	0,8
1-23	Gesamt	166.804,6	175 %	128,5	1.070.802,8	880,0

*GKV-Zahlen sind nicht vollständig abbildbar

Tabelle 3.3: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2016 – nach Anzahl verordneter Packungen im Jahr 2017 (TK und GKV)

Rang	Wirkstoff (Handelsname)	Techniker Krankenkasse			GKV gesamt*	
		Verordnete Packg. 2017 [in Tsd.]	Packg. Änderung zum Vorjahr	Umsatz 2017 [in Tsd. €]	Absatz 2017 [in Tsd.]	Umsatz 2017 [in Tsd. €]
1	HPV-Stämme (Gardasil® 9)	50,8	+169 %	8.270,7	348,9	91.036,8
2	Sacubitril/Valsartan (Entresto®)	22,8	+147 %	5.345,1	286,1	63.300,4
3	Daratumumab (Darzalex®)	10,2	+285 %	18.364,7	0,5	885,7
4	Tenofovirafenamid/ Emtricitabin (Descovy®)	8,5	+113 %	15.644,7	48,7	87.514,8
5	Tenofovirafenamid Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin (Genvoya®)	7,2	+35 %	21.348,5	38,5	113.586,7
6	Palbociclib (Ibrance®)	5,3	+>999 %	28.696,6	42,8	232.198,6
7	Tenofovirafenamid/ Emtricitabin/Rilpivirin (Odefsey®)	3,8	+221 %	11.930,9	19,8	62.239,4
8	Brivaracetam (Briviact®)	3,0	+65 %	1.077,5	23,7	8.347,7

Rang	Wirkstoff (Handelsname)	Techniker Krankenkasse			GKV gesamt*	
		Verordnete Packg. 2017 [in Tsd.]	Packg. Änderung zum Vorjahr	Umsatz 2017 [in Tsd. €]	Absatz 2017 [in Tsd.]	Umsatz 2017 [in Tsd. €]
9	Efmoroctocog alfa (Elocta®)	2,8	+304 %	3.758,3	3,2	8.198,0
10	Opicapone (Ongentys®)	2,7	+>999 %	1.075,9	19,5	7.622,2
11	Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	2,2	+242 %	7.019,8	0,8	2.612,7
12	Mepolizumab (Nucala®)	1,8	+110 %	5.676,6	9,5	27.493,7
13	Elotuzumab (Empliciti®)	1,6	+109 %	2.524,1	0,4	643,8
14	Olaratumab (Lartruvo®)	1,3	+>999 %	2.274,4	0,1	101,5
15	Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)	1,1	+337%	3.288,5	10,1	28.055,1
16	Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier®)	0,8	+>999 %	9.144,1	8,6	100.226,6
17	Pitolisant (Wakix®)	0,7	+474 %	402,8	3,6	1.951,5
18	Velpatasvir/Sofosbuvir (Epclusa®)	0,7	+48 %	14.158,6	9,8	193.435,5
19	Eftrenonacog alfa (Alprolix®)	0,4	+380 %	733,1	0,5	2.256,1
20	Selexipag (Uptravi®)	0,3	+271 %	1.788,3	2,7	14.190,8
21	Migalastat (Galafold®)	0,2	+481 %	3.197,8	0,9	17.499,0
22	Osimertinib (Tagrisso®)	0,1	+62 %	859,2	0,7	5.560,1
23	Talimogen laherparepvec (Imlygic®)	0,1	+203 %	224,4	0,8	1.846,0
1-23	Gesamt	128,5	+169 %	166.804,6	880,0	1.070.802,8

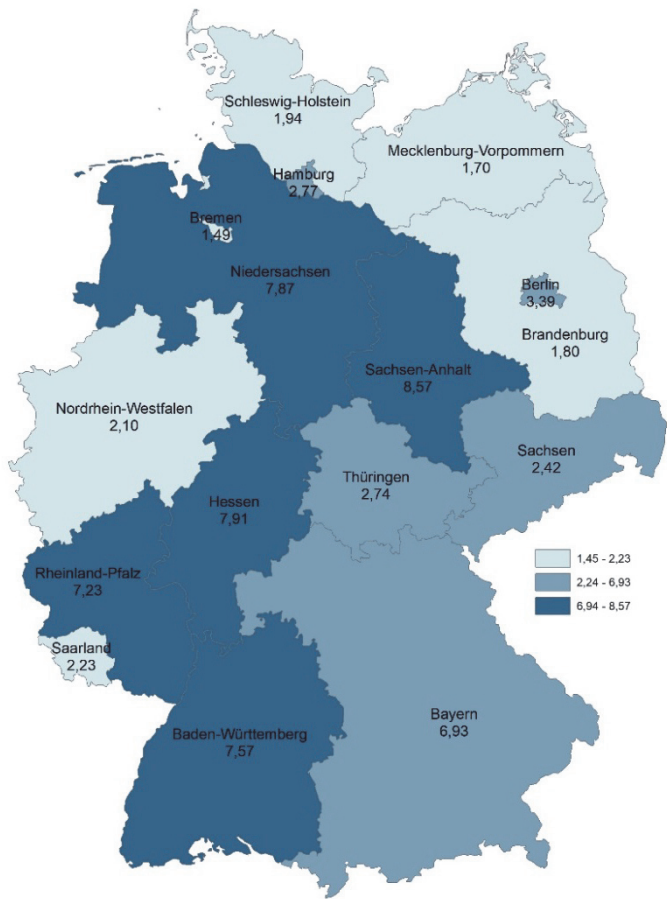
*GKV-Zahlen sind nicht vollständig abbildbar

Tabelle 3.4: Anzahl, Alter und Geschlecht der Versicherten mit mindestens einer Verordnung der neuen Wirkstoffe des Jahres 2016 (Daten aus dem Jahr 2017)

Wirkstoff	Anzahl Versicherte	Prävalenz je 100.000 Versicherte	Alter Mittelwert	Anteil weiblich
Albutrepenonacog alfa	30	0,3	23,2	0,00 %
Brivaracetam	629	6,3	39,9	50,08 %
Daratumumab	260	2,6	68,1	37,31 %
Efmoroctocog alfa	28	0,3	21,0	7,14 %
Eftrenonacog alfa	10	0,1	18,9	0,00 %
Elotuzumab	73	0,7	69,7	39,73 %
Grazoprevir/Elbasvir	277	2,8	54,7	47,29 %
HPV-Stämme	34.344	345,8	15,3	99,79 %
Mepolizumab	422	4,2	54,6	57,35 %
Migalastat	16	0,2	45,3	50,00 %
Olaratumab	63	0,6	60,2	49,21 %
Opicapon	1.005	10,1	70,9	33,33 %
Osimertinib	46	0,5	63,6	63,04 %
Palbociclib	1.006	10,1	61,6	99,20 %
Pitolisant	104	1,0	37,5	56,73 %
Sacubitril/Valsartan	4.251	42,8	69,5	19,74 %
Selexipag	38	0,4	53,6	65,79 %
Talimogen laherparepvec	15	0,2	64,5	86,67 %
TAF/Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin	1.870	18,8	43,7	10,32 %
TAF/Emtricitabin	2.265	22,8	46,7	13,64 %
TAF/Emtricitabin/Rilpivirin	1.019	10,3	43,9	12,56 %
Trifluridin/Tipiracil	246	2,5	65,2	36,99 %
Velpatasvir/Sofosbuvir	270	2,7	50,2	38,15 %
Gesamt	48.287*	484,0	27,2	79,49 %

*Mehrfachzählung von Versicherten mit Verordnung in 2017 (Einfachzählung: n = 48.075 in 2017)

Abbildung 3.2: Verordnungsprävalenz neuer Wirkstoffe des Jahres 2016 in Promille nach Bundesländern (Verordnungen im Jahr 2017), TK-Versicherte



Quellen

a-t – arznei-telegramm (2019). <https://www.arznei-telegramm.de/db/01pin.php3>, letzter Zugriff: 11.04.19.

Ludwig W-D, Schuler J (2019). AMB – Der Arzneimittelbrief. Berlin. Westkreuz-Verlag.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Arzneistoffe Jahrgang 2016. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/arzneistoff-jahrgang/jahr/2016/>, letzter Zugriff: 11.04.19.

Schwabe U, Paffrath D (2016). Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer.

Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (2017). Arzneiverordnungs-Report 2017. Berlin, Heidelberg: Springer.

4 Bewertungen der neuen Wirkstoffe

4.1 Albutrepenonacog alfa

Handelsname: Idelvion®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Hämophilie B	CSL Behring
ATC-Code: B02BD33	Markteinführung: Juni 2016
Darreichungsform: Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension	DDD: 400 E P
	O, ▼

Bewertung

Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) wurde im Mai 2016 von der Europäischen Kommission zentral als *Orphan*-Arzneimittel für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie B zugelassen. Der Wirkstoff ist ein weiterer rekombinanter Gerinnungsfaktor IX, dessen Halbwertszeit durch Fusion mit rekombinantem Albumin verlängert wurde. Daten für Wirksamkeit und Sicherheit bei zuvor unbehandelten Patienten sowie bei älteren Menschen ab 65 Jahren liegen bisher nicht vor.

Das Präparat steht als Lyophilisat in verschiedenen Dosierungen zur Verfügung, das vor der langsamen intravenösen Injektion mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden muss. Die Dosis und die Dosierungsintervalle richten sich nach dem Schweregrad des Faktor-IX-Mangels, dem Ort und Ausmaß der Blutung, dem klinischen Zustand und Alter des Patienten sowie weiteren patientenindividuellen Charakteristika im Hinblick auf die Pharmakokinetik. Die Fachinformation enthält eine detaillierte Anleitung, wie sich die notwendigen Dosen für die Bedarfsbehandlung berechnen lassen. Die übliche Dosierung für die Prophylaxe liegt bei 35 bis 50 I.E./kg KG einmal wöchentlich. Eine individuelle Anpassung der Dosen und Dosierungsintervalle ist jeweils erforderlich (Fachinformation Idelvion®, 2019).

Der Zulassung liegen drei pivotale, offene Studien zugrunde (EMA, 2016). Dem Krankheitsbild entsprechend wurden jeweils nur männliche Teilnehmer eingeschlossen. Zu den Einschlusskriterien gehörte eine schwere Hämophilie B mit einer Faktor-IX-Aktivität $\leq 2\%$, die Teilnehmer mussten bereits vorher Faktor-IX-Präparate erhalten haben und durften keine Inhibitoren gegen Faktor IX aufweisen.

Die 17 Teilnehmer zwischen 13 und 46 Jahren in der Phase I/II-Studie „Study 2004“ (Martinowitz et al., 2015) wurden je nach Vorbehandlung dem Prophylaxe-Arm ($n = 13$, einmal wöchentlich 15 bis 35 I.E./kg KG mit individueller Dosisanpassung, Behandlung über neun bis elf Monate) oder dem *On-demand*-Arm der Studie (individuelle Dosis, mindestens 25 I.E./kg KG, über vier bis sechs Monate) zugeordnet. Im Prophylaxe-Arm lag die annualisierte Blutungsrate nach einer Behand-

lungsdauer von neun bis elf Monaten im arithmetischen Mittel bei 1,25, im Median bei 1,13. In beiden Studienarmen traten insgesamt 85 Blutungsepisoden auf, von denen 89,4 % mit einer Dosis und 10,6 % mit zwei Dosen erfolgreich behandelt wurden. Das Ansprechen wurde in 62,4 % der Fälle als ausgezeichnet, in 34,1 % als gut bewertet.

An der Phase II/III-Studie „Study 3001“ (Santagostino et al., 2016) nahmen insgesamt 63 Patienten zwischen 12 und 61 Jahren teil, sieben von ihnen waren unter 18 Jahre alt. Je nach Vorbehandlung wurden sie entweder dem Prophylaxe-Arm (n = 40) oder dem *on-demand*-Arm (n = 23) zugeteilt.

Im Prophylaxe-Arm erhielten 40 Teilnehmer 26 Wochen lang einmal wöchentlich eine Dosis von 35 bis 50 I.E./kg KG, die individuell angepasst werden konnte. Danach hatten Patienten, die bestimmte Kriterien erfüllten, die Möglichkeit, die Dosisintervalle auf alle zehn Tage (n = 7) bzw. alle 14 Tage (n = 21) zu verlängern. Die annualisierte Blutungsrate in diesem Studienarm lag bei einem Dosierungsintervall von sieben Tagen im Mittel bei 1,24 (Median 0), bei einem Abstand von zehn Tagen im Mittel bei 0,82 (Median 0) und bei einem Abstand von 14 Tagen im Mittel bei 1,96 (Median 1,08). Im *on-demand*-Arm erhielten die 23 Teilnehmer 26 Wochen lang bei Bedarf 35 bis 50 I.E./kg KG. Danach wechselten sie zu einer prophylaktischen Behandlung, bei der sie 26 Wochen lang einmal wöchentlich mit 35 bis 50 I.E./kg KG behandelt wurden. Während der *on-demand*-Phase lag die annualisierte Blutungsrate in diesem Studienarm im Median bei 20,28, nach dem Wechsel auf die prophylaktische Behandlung im Median bei 2,87.

Insgesamt traten in der Studie 358 behandlungsbedürftige Blutungsepisoden auf. 93,6 % konnten mit einer Einzeldosis von Albutrepenonacog alfa behandelt werden. Der Erfolg der Behandlung wurde bei 83,0 % der Blutungsepisoden mit ausgezeichnet, bei 11,2 % mit gut bewertet.

An der Phase-III-Studie „Study 3002“ (Kenet et al., 2016) nahmen 27 Jungen unter zwölf Jahren teil, davon waren zwölf jünger als sechs Jahre. Die Teilnehmer erhielten für insgesamt zwölf Monate einmal wöchentlich eine prophylaktische Gabe von 35 bis 50 I.E./kg KG, zusätzlich war eine *on-demand*-Behandlung in der gleichen Dosierung möglich. Alle Dosierungsschemata konnten je nach Ansprechen individuell angepasst werden.










Die annualisierte Blutungsrate lag im Median bei 3,12 (arithmetisches Mittel 3,78). Insgesamt traten 106 behandlungsbedürftige Blutungsepisoden auf, von denen 88,7 % erfolgreich mit nur einer Gabe behandelt werden konnten. Der Behandlungserfolg wurde bei 75 % der Fälle als ausgezeichnet, bei 21,2 % als gut eingestuft.

Eine noch laufende Unterstudie untersucht die Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa bei chirurgischen Patienten. Eine Publikation (Négrier et al., 2016) berichtet die Ergebnisse aus 21 operativen Eingriffen an 19 Teilnehmern, die perioperativ nach den Empfehlungen der *World Federation of Hemophilia* mit Albutrepenonacog alfa behandelt wurden. Bei 17 Eingriffen wurde das Ansprechen auf die Behandlung als ausgezeichnet (höchstens 20 % mehr Blutverlust als vorherzusehen), bei vier Eingriffen als gut (zwischen 20 und 30 % mehr Blutverlust als vorherzusehen) bewertet.

In den Zulassungsstudien berichteten acht von 107 mit Albutrepenonacog alfa behandelten Patienten über Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Rötungen oder Hämatome an der Injektionsstelle, Ausschlag, Verstopfung und Injektionsreaktionen. Die Bildung von hemmenden Antikörpern, Thromboembolien oder renale Komplikationen traten nicht auf.

Hinsichtlich Nutzen und Schaden fehlen Daten zu bisher mit Faktor-IX-Produkten unbehandelten Patienten sowie für Patienten ab 65 Jahre (EMA, 2016).

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. Auf der Basis der drei pivotalen Zulassungsstudien sowie der Zwischenergebnisse einer noch laufenden Studie kam der G-BA im Dezember 2016 zu dem Schluss, dass der **Zusatznutzen** für Albutrepenonacog alfa **nicht quantifizierbar** ist. Tragender Grund dafür: In keiner der Studien erfolgte ein direkter Vergleich gegenüber einem Arzneimittel, das den derzeitigen Behandlungsstandard bei Hämophilie B darstellt (z.B. rekombinanter oder aus humanem Plasma gewonnener Faktor IX). Der durch den pU vorgelegte indirekte Vergleich wies nach Einschätzung des G-BA aufgrund methodischer Schwächen ein hohes Verzerrungspotential auf und war deshalb nicht geeignet, um belastbare Aussagen daraus abzuleiten (G-BA, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiteres rekombinantes Faktor-IX-Präparat  	 Zusatznutzen wegen <i>Orphan</i> -Status anerkannt, aber nicht quantifizierbar  	 kein Preisvergleich, da <i>Orphan</i> -Arzneimittel  

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

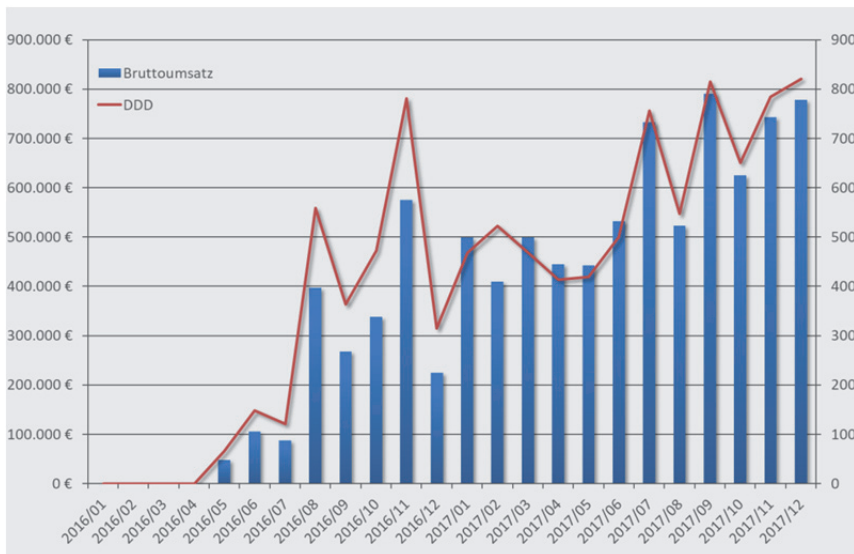
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Albutrepenonacog alfa	35 – 75 I.E./kg KG alle 7 – 14 Tage	26 – 52	92.820,00 – 572.390,00 €*

* Berechnung für Kleinkinder bis Erwachsene, Körpergewicht für männliche Patienten nach Mikrozensus 2013. Berücksichtigung von Verwurf je Applikation. Berechnung anhand Herstellerabgabepreis plus Umsatzsteuer bei Direktbezug gemäß AMG § 47 (1) 2a) bzw. BSG-Urteil Az: B6KA 18/14 R für die Langzeitprophylaxe.

Versorgungsanalysen

Seit der Markteinführung im Juni 2016 nehmen die verordneten DDD und parallel der Bruttoumsatz kontinuierlich zu. Zeitgleich mit dem G-BA-Beschluss zur frühen Nutzenbewertung im Dezember 2016 brechen beide Werte kurz ein und bleiben zunächst auf einem niedrigeren Niveau. Ab Mitte 2017 sind jedoch wieder die Zahlen vor der G-BA-Veröffentlichung erreicht und nehmen seitdem wieder zu. Am Ende des betrachteten Zeitraums werden 800 DDD verordnet, der zugehörige Bruttoumsatz liegt bei knapp 800.000 € im letzten dokumentierten Monat.

Abbildung 4.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Albutrepenonacog alfa nach Monaten (2016 – 2017)



Quellen

AHCDO – Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation (2016). Guidelines for the management of haemophilia in Australia | National Blood Authority. <https://www.blood.gov.au/haemophilia-guidelines>, letzter Zugriff: 10.07.2019.

BÄK – Bundesärztekammer (2014). Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. www.bundesaeztekammer.de/aerzte/medizin-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapie-transfusionsmedizin/querschnitt-leitlinie/, letzter Zugriff: 10.07.2019.

EMA – European medicines agency (2016). EPAR (Public Assessment Report): Idelvion. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/idelvion>, letzter Zugriff: 10.07.2019.

Fachinformation Idelvion® (2019). Fachinformation Idelvion®, Stand der Information: Januar 2019. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/idelvion-epar-product-information_en.pdf, letzter Zugriff: 10.07.2019.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2017). Neue Arzneimittel 2016. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) (2017). Arzneiverordnungs-Report 2017. Berlin, Heidelberg. Springer: 55-135.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Albutrepenonacog alfa. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/236/>, letzter Zugriff: 10.07.2019.

- 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/2013/a13-07-therapie-von-haemophilie-patienten-rapid-report.3253.html>, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- Kenet G, Chambost H, Male C, Lambert T, Halimeh S, Chernova T et al. (2016). Long-acting recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in children. *Thrombosis and Haemostasis* 116(10): 659–668.
- Martinowitz U, Lissitchkov T, Lubetsky A, Jotov G, Barazani-Brutman T, Voigt C et al. (2015). Results of a phase I/II open-label, safety and efficacy trial of coagulation factor IX (recombinant), albumin fusion protein in haemophilia B patients. *Haemophilia* 21(6): 784–790.
- Négrier C, Abdul Karim F, Lepatan LM, Lienhart A, López-Fernández MF, Mahlangu J et al. (2016). Efficacy and safety of long-acting recombinant fusion protein linking factor IX with albumin in haemophilia B patients undergoing surgery. *Haemophilia* 22 (4): e259–e266.
- Peyvandi F, Garagiola I, Young G (2016). The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet* 388(10040): 187–197.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung (2016). Albutrepenonacog alfa | Idelvion | 16 | 2016. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/albutrepenonacog-alfaidelvionr162016/>, letzter Zugriff: 27.02.2019.
- Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, Pan-Petes B, Hanabusa H, Oldenburg J et al. (2016). Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood* 127(14): 1761–1769.
- von Mackensen S, Shah J, Seifert W, Kenet G (2019). Health-related quality of life in paediatric haemophilia B patients treated with rIX-FP. *Haemophilia* 25(1): 45–53.
- WFH – World Federation of Hemophilia (2013). The World Federation of Hemophilia guideline on management of haemophilia. <https://www.wfh.org/en/resources/wfh-treatment-guidelines>, letzter Zugriff: 10.07.2019.

4.2 Brivaracetam

Handelsname: Briviact®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Epilepsie	UCB Pharma
ATC-Code: N03AX23	Markteinführung: Februar 2016
Darreichungsform: Filmtablette, Lösung zum Einnehmen, Injektions-/Infusions-suspension	DDD: 0,1 g ▼

Bewertung

Das Antiepileptikum Brivaracetam ist sowohl strukturell als auch pharmakologisch eng verwandt mit dem bereits langjährig verfügbaren Levetiracetam. Als Wirkmechanismus wird die Bindung an das synaptische Vesikelprotein 2A (SV2A) angenommen. Die genaue Rolle dieses Proteins ist noch nicht geklärt, jedoch konnte gezeigt werden, dass es die Freisetzung von Neurotransmittern in den synaptischen Spalt beeinflusst (Fachinformation Briviact®, 2018a).

Brivaracetam wurde im Januar 2016 nach einem positiven Votum des CHMP zentral durch die Europäische Kommission zugelassen zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie (CHMP, 2015). Im Juli 2018 erfolgte die Zulassungserweiterung für Jugendliche und Kinder ab vier Jahren (CHMP, 2018). Brivaracetam wurde unter dem Namen Briviact® im Februar 2016 auf dem deutschen Markt eingeführt. Derzeit sind drei unterschiedliche Darreichungsformen verfügbar: Filmtabletten in verschiedenen Stärken von 10 mg bis 100 mg, eine Lösung zum Einnehmen mit 10 mg/ml und eine Lösung zur Infusion oder Injektion mit 10 mg/ml Brivaracetam. Die erforderliche Dosis wird auf zwei gleich große Dosen morgens und abends aufgeteilt. Für Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche > 50 kg liegt die Erhaltungsdosis bei 50 bis 200 mg/Tag. Bei Kindern und Jugendlichen < 50 kg wird gewichtsadaptiert dosiert (Fachinformation Briviact®, 2018a; Fachinformation Briviact®, 2018b; Fachinformation Briviact®, 2018c).

Brivaracetam wurde für Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren auf Basis der drei multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien N01252, N01253 und N01358 (Sponsor: UCB Pharma, NCT00490035/ NCT00464269/ NCT01261325) zugelassen. Insgesamt erhielten 1.099 Patienten Brivaracetam und 459 Placebo, jeweils zusätzlich zu ihrer bestehenden Medikation mit ein oder zwei anderen Antiepileptika. In den Studien N01252 und N01253 war die parallele Einnahme von Levetiracetam erlaubt. Dies stellte sich in Subgruppenanalysen als negativer Einflussfaktor für die Wirkung von Brivaracetam heraus. In der Studie N01358 war die Einnahme von Levetiracetam daher ein Ausschluss-

kriterium. Die jeweilige Brivaracetam-Dosis wurde in allen drei Studien während der 12-wöchigen Behandlungsphase konstant gehalten. Anschließend folgte entweder eine Ausschleichphase oder der Übergang in eine Langzeit-*follow-up*-Studie.

Die auf zwei Gaben aufgeteilte Tagesdosis von Brivaracetam lag in der Studie N01252 entweder bei 20 mg, 50 mg oder 100 mg pro Tag. In der Studie N01253 betrug sie 5 mg, 20 mg oder 50 mg. Als primärer Endpunkt diente jeweils die Differenz zwischen Brivaracetam und Placebo hinsichtlich der prozentualen Reduktion der wöchentlichen Anfallshäufigkeit. Für die Dosierungen bis 20 mg ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt, bei 50 mg waren die Ergebnisse der beiden Studien nicht konsistent. In der 100 mg-Dosierung ergab sich eine um 11,7 Prozentpunkte (95 % KI [0,7; 21,4], $p = 0,037$) höhere Reduktion der wöchentlichen Anfallshäufigkeit im Vergleich zu Placebo (Ryvlin et al., 2014; Biton et al., 2014).

In der Studie N01358 wurden Tagesdosierungen von 100 mg und 200 mg Brivaracetam untersucht und zwei primäre Endpunkte erfasst: die Differenz zwischen Brivaracetam und Placebo hinsichtlich der prozentualen Reduktion der auf 28 Tage adjustierten Anfallshäufigkeit und die Ansprechrates, definiert als mindestens 50 %ige Reduktion der auf 28 Tage standardisierten Anfallshäufigkeit im Vergleich zum Ausgangswert. Für die geringere Dosierung ergab sich eine um 22,8 Prozentpunkte (95 % KI [13,3; 31,2], $p < 0,001$) höhere Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Placebo und eine höhere Ansprechrates von 38,9 % unter Brivaracetam versus 21,6 % unter Placebo (OR 2,39; 95 % KI [1,6; 3,6], $p < 0,001$). Bei 200 mg Brivaracetam lagen die Ergebnisse in derselben Größenordnung, eine stärkere Wirkung dieser höheren Dosis war nicht nachweisbar (Klein et al., 2015).










Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus den Studien N01252, N01253 und N01358 wurden in einer *Post-hoc*-Analyse ausgewertet, jedoch ergaben sich keine statistisch signifikanten Vorteile für Brivaracetam gegenüber Placebo beim Gesamtscore des verwendeten Fragebogens (Brandt et al., 2017). Direkte Vergleiche mit Levetiracetam oder anderen Antiepileptika liegen nicht vor. Aktuell laufende Studien nehmen – bis auf eine Ausnahme – ebenfalls keinen derartigen Vergleich vor. Lediglich die noch nicht publizierte Studie SAIRB-18-0016 untersucht Brivaracetam versus Levetiracetam an 16 Patienten mit photosensitiver Epilepsie (ClinicalTrials.gov, 2019a). Das IQWiG führte 2016 einen indirekten Vergleich mit zwei Lacosamid-Studien durch, bei welchem Placebo plus Basistherapie als Brückenkomparator diente. Hinsichtlich der Anfallsfrequenz war Brivaracetam im Vergleich mit einer der Lacosamid-Studien unterlegen. Zwar ergab sich aus diesem Teilergebnis kein nachgewiesener Nachteil für Brivaracetam, jedoch stellten die Daten infrage, dass Brivaracetam genauso wirksam ist wie Lacosamid. Der für

Brivaracetam gefundene Vorteil bei der Anzahl schwerer unerwünschter Arzneimittelereignisse wurde dadurch relativiert (IQWiG, 2016).

Bei Dosierungen ab 50 mg pro Tag waren die häufigsten UAE in den genannten Studien Kopfschmerzen (8,0 bis 18,2 %), Somnolenz (6,1 bis 16,8 %), Schwindel (5,0 bis 15,8 %) und Müdigkeit (4,0 bis 11,6 %). Schwerwiegende UAE traten unter Brivaracetam bei 2,0 bis 4,0 % der Studienteilnehmer auf, unter Placebo bei keinem bis 6,0 % der Teilnehmer.

Die Zulassungserweiterung für Brivaracetam bei Jugendlichen und Kindern ab vier Jahren beruht auf der Studie N01263 (Sponsor: UCB Pharma, NCT00422422) und deren noch nicht abgeschlossenem Langzeit-*follow-up* N01266 (Sponsor: UCB Pharma, NCT01364597). Es handelt sich bei der Studie N01263 um eine multizentrische, offene, einarmige Phase IIa-Studie an 99 Kindern im Alter von einem Monat bis unter 16 Jahren, die primär die Pharmakokinetik untersuchte und daraus Dosierungsempfehlungen ableitete (Schoemaker et al., 2017). Die Studie N01266 ist eine multizentrische, offene, einarmige Phase III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit bei Langzeitanwendung, welche ursprünglich als reines *follow-up* von N01263 geplant war, jedoch nun auch zusätzliche neue Teilnehmer ab vier Jahren und < 17 Jahren erlaubt. Zum Stichtag 31.08.2016 wurden 206 Patienten in die Interimsanalyse eingeschlossen. Zu diesem Zeitpunkt hatten 38,8 % der Patienten die Teilnahme an der Studie abgebrochen, der häufigste Grund war fehlende Wirksamkeit (13,6 %). Insgesamt traten UAE vergleichbar häufig wie bei Erwachsenen auf. Auffällig war eine erhöhte Suizidalität im Vergleich zu Erwachsenen (CHMP, 2018). Die Studie läuft noch voraussichtlich bis Januar 2024 (ClinicalTrials.gov, 2019b).

Der G-BA stellte in seinem Beschluss vom August 2016 fest, dass ein **Zusatznutzen** für Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren **nicht belegt** ist. Die zVT war definiert als die individuelle antiepileptische Zusatztherapie mit einem der folgenden Wirkstoffe, sofern medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz bzw. Unverträglichkeit und Kontraindikationen dafür bekannt ist: Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure oder Zonisamid (G-BA, 2016). Nach der Zulassungserweiterung für Kinder ab vier Jahren und Jugendliche unter 16 Jahren folgte ein weiterer Beschluss des G-BA. Die zVT war identisch bis auf die zusätzliche Berücksichtigung von Perampanel und den Ausschluss von Pregabalin aufgrund fehlender Zulassung dieses Wirkstoffs bei der betrachteten Altersgruppe. Der G-BA stellte fest, dass ein **Zusatznutzen** auch für Kinder ab vier Jahren und Jugendliche unter 16 Jahren **nicht belegt** ist (G-BA, 2019).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Levetiracetam-Analogen mit höherer Affinität zu SV2A, aber ohne nachgewiesene therapeutische Überlegenheit  	 direkte Vergleiche fehlen; weniger UAE, aber keine gesicherte gleichwertige Wirksamkeit im indirekten Vergleich mit Lacosamid  	 die Mehrzahl der zVT ist deutlich günstiger, einige jedoch auch teurer als Brivaracetam  

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	atd-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Variante ohne besonderen Stellenwert	–	Nothing new	Analogpräparat

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Brivaracetam	25 – 100 mg 2x tgl.	365	1.309,74 €
zVT			
Eslicarbazepin	800 – 1.200 mg 1x tgl.	365	2.529,65 – 5.170,53 €
Gabapentin	300 – 1200 mg 3x tgl.	365	229,40 – 809,53 €
Lacosamid	100 – 200 mg 2x tgl.	365	1.981,21 – 3.253,06 €
Lamotrigin	Tagesdosis 100 – 400 mg 1 – 2x tgl.	365	65,92 – 294,48 €
Levetiracetam	500 – 1.500 mg 2x tgl.	365	155,42 – 449,24 €
Oxcarbazepin	300 – 1.200 mg 2x tgl.	365	335,07 – 1.252,17 €
Pregabalin	Tagesdosis 150 – 600 mg 2 – 3x tgl.	365	354,50 – 750,48 €
Topiramate	100 – 200 mg 2x tgl.	365	386,13 – 639,92 €
Valproinsäure	600 – 1.050 mg 2x tgl.	365	212,50 €
Zonisamid	Tagesdosis 300 – 500 mg 1 – 2x tgl.	365	1.283,83 – 2.510,60 €

Alle Preisangaben jeweils bezogen auf die Erhaltungsdosis. In Anlehnung an die Berechnungen des G-BA fand für Pregabalin die zwei Mal tägliche Gabe Berücksichtigung. Die Kosten für Valproinsäure beziehen sich auf unretardierte Darreichungsformen.

Versorgungsanalysen

Nach der Markteinführung im Februar 2016 stiegen die Verordnungs- und Umsatzzahlen für Brivaracetam zunächst stetig an. Die negative Nutzenbewertung durch den G-BA Anfang August 2016 ging mit einer kurzzeitigen Verringerung der Absatzzahlen einher. Im November 2016 kennzeichnete der pU während der Verhandlung des Erstattungsbetrags die Brivaracetam-haltigen Präparate als außer Vertrieb. In den darauffolgenden Monaten schwankten die Absatzzahlen. Im Juni 2017 erfolgte eine Einigung auf den Erstattungsbetrag und die entsprechenden Präparate kamen unter neuen PZN auf den Markt. Der Apothekenverkaufspreis fiel um fast 48 % (Lauer-Fischer, 2019). Zugleich sank die Zahl der verordneten DDD auf rund 17.200. Dies spiegelt sich deutlich im Bruttoumsatz wider. In den darauffolgenden Monaten waren die Verordnungszahlen tendenziell wieder steigend mit einem Peak im November 2017 von über 34.000 DDD.

Abbildung 4.2: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Brivaracetam nach Monaten (2016 – 2017)



Quellen

- atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2017). Wirkstoff: Brivaracetam. <https://www.arznei-telegramm.de/>, letzter Zugriff: 14.02.2019.
- Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B, Sperling MR, Johnson ME, Lu S (2014). Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 55(1): 57–66.
- Brandt C, Borghs S, Elmoufti S, Mueller K, Townsend R, La Loge C de (2017). Health-related quality of life in double-blind Phase III studies of brivaracetam as adjunctive therapy of focal seizures: A pooled, post-hoc analysis. *Epilepsy & behavior* 69: 80–85.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015). Assessment report Briviact. International non-proprietary name: brivaracetam. https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/briviact-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 18.02.2019.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2018). Assessment report Briviact. International non-proprietary name: brivaracetam. https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/briviact-italy-nubriveo-h-c-3898-ii-0010-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf, letzter Zugriff: 18.02.2019.
- ClinicalTrials.gov (2019a). Does BRV Have Faster Onset Time & Greater Effect Than LEV in Epilepsy Pts Using PPR Pharmacodynamic Efficacy Endpoint. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03580707>, letzter Zugriff: 20.03.2019.
- ClinicalTrials.gov (2019b). Open-label Long-term Study of Adjunctive Brivaracetam in Pediatric Subjects With Epilepsy. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01364597>, letzter Zugriff: 14.03.2019.
- Fachinformation Briviact® (2018a). Fachinformation Briviact® 10mg/ml Injektions-/Infusionslösung. Stand der Information: Juli 2018. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 14.02.2019.
- Fachinformation Briviact® (2018b). Fachinformation Briviact® 10mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand der Information: Juli 2018. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 14.02.2019.
- Fachinformation Briviact® (2018c). Fachinformation Briviact® Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2018. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 14.02.2019.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brivaracetam. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3924/2016-08-04_AM-RL-XII_Brivaracetam_D-208_TrG.pdf, letzter Zugriff: 14.02.2019.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2019). 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 – Brivaracetam (neues Anwendungsgebiet: Epilepsie, Patienten von 4 bis <16 Jahre). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5532/2019-01-17_AM-RL-XII_Brivaracetam_D-371_TrG.pdf, letzter Zugriff: 14.02.2019.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016). [A16-38] Brivaracetam - Addendum zum Auftrag A16-08. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1468/2016-08-04_AM-RL-XII_Brivaracetam_D-208_Addendum.pdf, letzter Zugriff: 14.02.2019.
- Klein P, Schiemann J, Sperling MR, Whitesides J, Liang W, Stalvey T et al. (2015). A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia* 56(12): 1890–1898.
- Lauer-Fischer (2019). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/WEBAPO-InfoSystem/WEBAPO-Infosystem.aspx>, letzter Zugriff: 15.01.19.

Prescrire Int. (2017). Brivaracetam (Briviact®) and partial seizures. A commercial ploy with a levetiracetam "mee-too". Prescrire International 26(188): 292–293.


PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Arzneistoffe: Brivaracetam|Briviact®|15|2016. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/brivaracetambriviactr152016/>, letzter Zugriff: 14.02.2019.

Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B, Johnson ME, Lu S (2014). Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Epilepsia 55(1): 47–56.

Schoemaker R, Wade JR, Stockis A (2017). Brivaracetam population pharmacokinetics in children with epilepsy aged 1 month to 16 years. European journal of clinical pharmacology 73(6): 727–733.

Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (2017). Arzneiverordnungs-Report 2017. Berlin, Heidelberg. Springer Verlag.

4.3 Daratumumab

Handelsname: Darzalex®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Multiples Myelom	Janssen-Cilag
ATC-Code: L01XC24	Markteinführung: Juni 2016
Darreichungsform: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	DDD: 40 mg
	O, C, ▼, 

Bewertung

Darzalex® wurde im Mai 2016 zentralisiert in Europa auf Basis nicht vergleichender, exploratorischer Studien zugelassen als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom (R/R-MM), die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor (PI) und einem Immunmodulator (*Immunomodulatory drug*, IMiD) behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (EMA, 2016). Die Ausweisung (*designation*) als *Orphan Drug* erhielt Daratumumab bereits 2013 durch die Europäische Kommission zur Behandlung des multiplen Myeloms (MM) erteilt (EU/3/13/1153) (EMA, 2013; EC, 2013).

Im April 2017 erfolgte die Indikationserweiterung von Darzalex® in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit MM, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben (EMA, 2017). Im Juli 2018 wurde Daratumumab auch zugelassen in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem MM, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht geeignet sind (EMA, 2018).

Daratumumab wurde im Rahmen einer bedingten Zulassung (*conditional marketing authorisation*, CMA) nach einer beschleunigten Beurteilung (*accelerated assessment*, AA) zugelassen. Die bedingte Zulassung für Darzalex® erfolgte, da der monoklonale Antikörper zur Behandlung einer lebensbedrohlichen Krankheit eingesetzt wird und es sich um ein *Orphan*-Arzneimittel handelt. Die CMA von Daratumumab war mit der Anforderung verbunden, weitere Daten aus bereits laufenden Phase-III-Studien mit Daratumumab vorzulegen, um Wirksamkeit und Sicherheit besser beurteilen zu können (EMA, 2016). Im April 2017 wurde die Zulassung von Daratumumab in eine reguläre Marktzulassung (*Full Marketing Authorisation*) umgewandelt. In den USA hatte Daratumumab 2013 von der *Food and Drug Administration* (FDA) eine *Breakthrough-therapy designation* erhalten und wurde 2015 zugelassen (AMB, 2018).

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper gegen das CD38-Antigen, der in einer Säugetier-Zelllinie (Ovarzellen des chinesischen Hamsters, *Chinese Hamster Ovary*, CHO) mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird. Die Markteinführung von Darzalex® in Deutschland erfolgte im Juni 2016 (Lauer-Taxe, 2019). Der monoklonale Antikörper ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verfügbar. CD38 ist ein Glykoprotein, das auf der Oberfläche vieler Immunzellen, wie beispielsweise B-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), sowie in hoher Konzentration auch auf der Oberfläche der Myelomzellen exprimiert wird. CD38 hat verschiedene Funktionen, u.a. gehören dazu die rezeptor-vermittelte Adhäsion, Signalübertragung und enzymatische Aktivität. Daratumumab hemmt das Wachstum von CD38-exprimierenden Myelomzellen, indem es komplexabhängige Zytotoxizität, Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität und Antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose auslöst und so die Myelomzellen zerstört (AMB, 2018; Fachinformation Darzalex®, 2018).

Die initiale Zulassung von Darzalex® beruhte auf zwei multizentrischen, offenen Studien: die Phase-I/II-Studie GEN501 (Sponsor: Janssen Research and Development, NCT01985126) und die Phase-II-Studie SIRIUS (Sponsor: Janssen Research and Development, MMY2002; NCT01985126) (EMA, 2016).

Die GEN501-Studie war eine Phase-I/II-Studie, deren erster Teil eine Dosisescalationsstudie war. Nachfolgend wurden 72 Patienten in den einarmigen Teil II eingeschlossen, die rezidiert oder refraktär auf mindestens zwei Vortherapien (IMiD, PI, Chemotherapie oder ASZT) waren. Verabreicht wurden entweder 8 mg/kg KG (n = 30) oder 16 mg/kg KG (n = 42). Primärer Endpunkt war die Sicherheit von Daratumumab. Sekundäre Endpunkte waren u.a. PFS und OS. Zum Datenschnitt 30.06.2015 betrug das mediane OS unter 8 mg/kg KG Daratumumab 18,2 Monate, war unter der höheren Dosierung aber noch nicht erreicht (Lokhorst et al., 2015).

In die SIRIUS-Studie wurden Patienten mit R/R-MM eingeschlossen, die mindestens drei vorherige Therapien erhalten hatten, einschließlich eines PI und eines IMiD, oder die unter einem PI und einem IMiD refraktär waren. Im Teil I der Studie (Auswahl des Dosierungsschemas) erhielten 59 Patienten Daratumumab in der Dosierung von entweder 16 mg/kg KG (Gruppe A) oder 8 mg/kg KG (Gruppe B). Nach acht Wochen konnten die Patienten aus Gruppe B in Gruppe A wechseln. In den Teil II der Studie (Evaluierung des gewählten Dosierungsschemas) wurden 65 Patienten eingeschlossen. Mit der später zugelassenen Dosierung von 16 mg/kg KG wurden insgesamt 106 Patienten behandelt. Das mediane Alter der zu 49 % männlichen Patienten betrug 63,5 Jahre und 11 % der Patienten waren älter als 75 Jahre. Die Patienten hatten zuvor im Median fünf Therapien (Min – Max: 2 – 14) erhalten, darunter 80 % eine ASZT. Beim Studienbeginn waren 97 % der Patienten refraktär gegen die

letzte vorausgegangene Therapie, 95 % waren sowohl gegen einen PI als auch gegen einen IMiD refraktär (Lonial et al., 2016).

Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR). Sekundäre Endpunkte waren u.a. das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS), das progressionsfreie Überleben (*Progression-free Survival*, PFS), die Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DoR), die Zeit bis zur Progression (*Time to Disease Progression*, TTP) sowie die Sicherheit und Immunogenität von Daratumumab (Lonial et al., 2016).

Zum Zeitpunkt des für die Zulassung vorgelegten Datenschnitts (30.06.2015) wurde der primäre Endpunkt ORR von 31 (29,2 %) Patienten erreicht (95 % KI [20,8; 38,9]). Die mediane DoR betrug 7,4 Monate (95 % KI [5,5; n.e.]), das mediane OS 17,5 Monaten (95 % KI [13,7; n.e.]). Eine Krankheitsprogression trat bei 18 (17,0 %) Patienten auf. Das mediane PFS betrug 3,7 Monate (95 % KI [2,8; 4,6]) (Lonial et al., 2016).

Die Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten aus beiden Studien wurden für die Zulassung *gepooled* dargestellt. Unter der zulassungsrelevanten Dosierung von 16 mg/kg KG traten schwere UAE vom Grad ≥ 3 CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) bei 88 (56,4 %) der Patienten auf, schwerwiegende UAE bei 50 (32,1 %). Ein Therapieabbruch aufgrund von UAE wurde für sechs Patienten (3,8 %) berichtet, Tod aufgrund von UAE für drei (1,9 %). Die häufigsten UAE waren Fatigue (38 % der Patienten), Nausea (26 %), Anämie (25 %), Neutropenie (22 %), Rückenschmerzen (21 %), Husten (20 %) und Thrombozytopenie (20 %). Die häufigsten schweren UAE (Grad ≥ 3 CTCAE) waren Pneumonie (6 % der Patienten), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (8 %) und Hyperkalzämie (3 %). Berichtet wurden elf (5 %) Todesfälle als UAE (Grad 5 CTCAE): fünf infolge genereller Verschlechterung des körperlichen Gesundheitszustands und je einer infolge von respiratorischer Insuffizienz, Herz- und Atemstillstand, Pneumonie, Leberversagen und Hyperkalzämie (EMA, 2016).

Für die erste Indikationserweiterung in der Kombinationstherapie reichte der pU zwei multizentrische, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studien (CASTOR und POLLUX) ein, in die Patienten eingeschlossen wurden, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten hatten und eine dokumentierte Krankheitsprogression nach der letzten Therapie aufwiesen. Beide Studien sind noch nicht abgeschlossen (ClinicalTrials.gov, NIH, 2019a; NIH, 2019b).

In CASTOR (Sponsor: Janssen Research and Development, MMY3004; NCT 02136134) wurden 498 Patienten mit R/R-MM eingeschlossen, die entweder Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Daratumumab-

Arm; n = 251) oder nur Bortezomib und Dexamethason (Kontrollarm; n = 247) erhalten. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ISS-Stadium (*International Staging System*), Anzahl der vorangegangenen Therapielinien sowie einer vorangegangenen Bortezomib-Behandlung. Die Patienten waren bei Randomisierung im Median 64 Jahre alt, etwa die Hälfte hatte mindestens zwei Vorbehandlungen. Bortezomib und Dexamethason wurden in beiden Studienarmen für acht 21-Tage-Zyklen verabreicht. Ab dem neunten Zyklus wird im Daratumumab-Arm eine Monotherapie mit Daratumumab bis zu einer Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität verabreicht (Palumbo et al., 2016).

Primärer Endpunkt der Studie ist das PFS. Als sekundäre Endpunkte sind u.a. die ORR, das OS, die HRQoL und die Verträglichkeit (oder Toxizität) herangezogen. Die zuvor festgelegte Interimsanalyse erfolgte beim Erreichen von 177 Ereignissen im primären Endpunkt PFS (Datenschnitt: 11.01.2016). Zu diesem Zeitpunkt hatten von den Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (243 im Daratumumab-Arm und 237 im Kontrollarm), 30,5 % (74 Patienten) im Daratumumab-Arm und 43,9 % (104 Patienten) im Kontrollarm die Studie bereits abgebrochen, vor allem aufgrund von Krankheitsprogression (19,3 % bzw. 25,3 %) oder von UAE (7,8 % bzw. 9,7 %). Die mediane Beobachtungszeit betrug 7,4 Monate. Nach 12 Monaten lag das PFS bei 60,7 % (95 % KI [51,2; 69,0]) im Daratumumab-Arm und bei 26,9 % (95 % KI [17,1; 37,5]) im Kontrollarm. Das mediane PFS war im Daratumumab-Arm noch nicht erreicht, im Kontrollarm betrug es 7,2 Monate. Das *Hazard Ratio* (HR) für Krankheitsprogression oder Tod unter Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm war 0,39 (95 % KI [0,28; 0,53]; $p < 0,001$) (Palumbo et al., 2016).

UAE traten in beiden Behandlungsarmen nahezu bei jedem Patienten mindestens einmal auf. Die häufigsten UAE in beiden Armen der Sicherheitspopulation (alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) waren Thrombozytopenie, Anämie, periphere Neuropathie, Diarrhö, Atemwegsinfektionen und Fieber. Schwere UAE vom Grad 3 – 4 CTCAE traten im Daratumumab-Arm häufiger auf: 76,1 % vs. 62,4 %. Hämatologische UAE waren unabhängig vom Schweregrad unter Daratumumab häufiger als unter der Kontrolle: Thrombozytopenie (58,8 % vs. 43,9 %), Neutropenie (17,7 % vs. 9,3 %) und Lymphopenie (13,2 % vs. 3,8 %). Ein Therapieabbruch aufgrund von UAE erfolgte bei 7,4 % der Patienten im Daratumumab-Arm und bei 9,3 % der Patienten im Kontrollarm. Die häufigsten UAE, die zum Therapieabbruch führten, waren periphere Neuropathie (0,4 % bzw. 2,5 %) und Pneumonie (1,2 % bzw. 0,4 %) (Palumbo et al., 2016).

Todesfälle infolge UAE (Grad 5 CTCAE) wurden für 13 Patienten (5,3 %) unter Daratumumab und 14 Patienten (5,9 %) im Kontrollarm berichtet. Infusionsbedingte

Reaktionen traten unter Daratumumab bei 45,3 % der Patienten auf, wobei diese Reaktionen bei 98,2 % der Patienten sich während der ersten Infusion ereigneten (Palumbo et al., 2016).

In POLLUX (Sponsor: Janssen Research and Development, NCT02076009) wurden 569 Patienten mit R/R-MM eingeschlossen, die entweder Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Daratumumab-Arm; n = 286) oder Lenalidomid und Dexamethason (Kontrollarm; n = 283) bekommen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ISS-Stadium, Anzahl der vorangegangenen Therapielinien sowie einer vorangegangenen Lenalidomid-Behandlung. Die Patienten waren bei Randomisierung im Median 65 Jahre alt und zu 60 % männlich. Etwa die Hälfte der Patienten hatte mindestens zwei Vorbehandlungen. In beiden Studienarmen erfolgt die Gabe der Studienmedikation in 28-Tage-Zyklen bis zu einer Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität (Dimopoulos et al., 2016).

Primärer Endpunkt der Studie ist das PFS. Als sekundäre Endpunkte werden u.a. die ORR, das OS, die HRQoL und die Sicherheit herangezogen. Die präspezifizierte Interimsanalyse erfolgte beim Erreichen von 177 Ereignissen im primären Endpunkt PFS (Datenschnitt: 07.03.2016). Zu diesem Zeitpunkt hatten 23,3 % (66 Patienten) im Daratumumab-Arm und 47,0 % (132 Patienten) im Kontrollarm die Studie bereits abgebrochen, vor allem aufgrund einer Krankheitsprogression (14,1 % bzw. 34,2 %) oder UAE (6,7 % bzw. 8,2 %). Das HR für Krankheitsprogression oder Tod unter Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm war 0,37 (95 % KI [0,27; 0,52], $p < 0,001$). Das mediane PFS war im Daratumumab-Arm noch nicht erreicht, im Kontrollarm betrug es 18,4 Monate (Dimopoulos et al., 2016).

Die häufigsten UAE in beiden Armen der Sicherheitspopulation waren Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Diarrhö und Atemwegsinfektionen. Schwere Neutropenien und Lymphopenien vom Grad 3 – 4 CTCAE traten im Daratumumab-Arm häufiger auf als unter Kontrolle: 51,9 % vs. 37,0 % bzw. 5,3 % vs. 3,6 %. Tiefe Venenthrombosen wurden bei 1,8 % der Patienten im Daratumumab-Arm und 3,9 % der Patienten im Kontrollarm berichtet. Schwerwiegende UAE wurden bei 48,8 % der Patienten im Daratumumab-Arm und 42,0 % der Patienten im Kontrollarm berichtet, die häufigste darunter war Pneumonie (8,1 % vs. 8,5 %). Ein Therapieabbruch aufgrund von UAE wurde für 6,7 % der Patienten im Daratumumab-Arm und 7,8 % der Patienten im Kontrollarm berichtet. Die häufigsten UAE, die zum Therapieabbruch führten, waren Pneumonie (1,1 % bzw. 0,7 %), Lungenembolie (1,1 % im Kontrollarm) und generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands (1,1 % im Daratumumab-Arm) (Dimopoulos et al., 2016).

Todesfälle infolge UAE (Grad 5 CTCAE) wurden für elf Patienten (3,9 %) unter Daratumumab und 15 Patienten (5,3 %) im Kontrollarm berichtet. Die meisten dieser Todesfälle ereigneten sich als Folge akuter Nierenschädigung (0,4 % vs. 1,1 %), septischen Schocks (1,1 % vs. 0,4 %) oder Pneumonie (je 0,7 %). Infusionsbedingte Reaktionen traten unter Daratumumab bei 47,7 % der Patienten auf, bei 92,0 % der Patienten ereigneten sich diese während der ersten Infusion (Dimopoulos et al., 2016).

Die zweite Indikationserweiterung von Daratumumab beruhte auf den Ergebnissen der ALCYONE-Studie (Sponsor: Janssen Research and Development, NCT02195479). In diese multizentrische, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie wurden 706 Patienten mit neu diagnostiziertem MM eingeschlossen, die nicht für eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender ASZT infrage kamen. Sie bekamen entweder Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (Daratumumab-Arm; n = 350) oder Bortezomib, Melphalan und Prednison (Kontrollarm; n = 356). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ISS-Stadium. Die Patienten waren bei Randomisierung im Median 71 Jahre alt und die Diagnose wurde im Median vor 0,8 Monaten (Min – Max: 0,1 – 25,3) gestellt. In beiden Studienarmen erfolgt die Gabe der Studienmedikation in 42-Tage-Zyklen. Die Gabe von Bortezomib, Melphalan und Prednison mit oder ohne Daratumumab erfolgt für maximal neun Zyklen. Ab dem 10. Zyklus wird im Daratumumab-Arm eine Monotherapie mit Daratumumab bis zu einer Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität fortgeführt (Mateos et al., 2018).

Primärer Endpunkt der Studie ist das PFS. Als sekundäre Endpunkte werden u.a. die ORR, das OS und die Sicherheit herangezogen. Die präspezifizierte Interimsanalyse erfolgte beim Erreichen von 231 Ereignissen im primären Endpunkt PFS (Datenschnitt: 12.06.2017). Zu diesem Zeitpunkt hatten 276 Patienten (79,8 %) im Daratumumab-Arm und 220 Patienten (62,1 %) im Kontrollarm die neun Zyklen mit Bortezomib, Melphalan und Prednison abgeschlossen. Während der Kombinationstherapie brachen 19,4 % der Patienten im Daratumumab-Arm und 33,1 % der Patienten im Kontrollarm die Studie ab. Der Anteil der Patienten, die die Studie aufgrund einer Krankheitsprogression (6,6 % bzw. 13,3 %) oder UAE (4,9 % bzw. 9,3 %) abbrachen, war unter Daratumumab niedriger. Die mediane Behandlungszeit betrug 14,7 Monate im Daratumumab-Arm und 12,0 Monate im Kontrollarm. Krankheitsprogression oder Tod traten bei 88 (25,1 %) der Patienten im Daratumumab-Arm und bei 143 (40,2 %) der Patienten im Kontrollarm auf. Das HR für eine Krankheitsprogression oder Tod unter Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm war 0,50 (95 % KI [0,38; 0,65], $p < 0,001$). Die 12-Monats-Rate des PFS betrug 83,7 % (95 % KI [82,6; 89,9]) im Daratumumab-Arm und 76,0 % (95 % KI [71,0; 80,2]) im Kontrollarm. Das mediane PFS war im Daratumumab-Arm noch

nicht erreicht, im Kontrollarm betrug es 18,1 Monate. Das mediane OS war in beiden Armen noch nicht erreicht (Mateos et al., 2018). Die Studie läuft noch (NIH, 2019c).

Die häufigsten UAE in beiden Armen der Sicherheitspopulation waren Neutropenie (49,7 % vs. 52,5 %), Thrombozytopenie (48,8 % vs. 53,7 %), periphere Neuropathie (28,3 % vs. 34,2 %), Anämie (28,0 % vs. 37,6 %) und Atemwegsinfektionen (26,3 % vs. 13,8 %) (Mateos et al., 2018).

Schwere Neutropenien vom Grad 3 – 4 CTCAE traten im Daratumumab-Arm häufiger als unter der Kontrolle auf: 39,9 % vs. 38,7 %. Schwere Infektionen vom Grad 3 – 4 CTCAE wurden bei 23,1 % der Patienten im Daratumumab-Arm und 14,7 % der Patienten im Kontrollarm berichtet, darunter als häufigste Pneumonie (11,3 % vs. 4,0 %). Ein Therapieabbruch aufgrund von Infektionen erfolgte bei 0,9 % der Patienten im Daratumumab-Arm und bei 1,4 % der Patienten im Kontrollarm. Todesfälle aufgrund von Infektionen traten bei fünf Patienten (1,4 %) im Daratumumab-Arm auf (zwei Pneumonien, Peritonitis, septischer Schock und eine obere Atemwegsinfektion) und bei vier Patienten (1,1 %) im Kontrollarm (septischer Schock, Candidasepsis, Pneumonie, Sepsis) (Mateos et al., 2018).

Schwerwiegende UAE wurden bei 41,6 % der Patienten im Daratumumab-Arm und 32,5 % der Patienten im Kontrollarm berichtet. Ein Therapieabbruch aufgrund von UAE wurde für 4,9 % der Patienten im Daratumumab-Arm und 9,0 % der Patienten im Kontrollarm berichtet. Infusionsbedingte Reaktionen, meist während der ersten Infusion, traten unter Daratumumab bei 27,7 % der Patienten auf. Ein Tumorlysesyndrom wurde für je zwei Patienten (0,6 %) in jedem Behandlungsarm berichtet (Mateos et al., 2018).

Die initiale Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Darzalex® erfolgte im Dezember 2016. Durch die Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel galt der **Zusatznutzen** automatisch als **belegt**. In seinem Beschluss vom 1. Dezember 2016 betonte der G-BA, dass das Ausmaß „des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a [...] zu unterstellenden Zusatznutzens“ (G-BA, 2016, S. 5) von Daratumumab **nicht quantifizierbar** ist. Die Entscheidung basierte auf der Zulassungsstudie SIRIUS, wobei durch die fehlende Kontrollgruppe keine quantitative vergleichende Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Daratumumab möglich war.

Des Weiteren legte der pU einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich in den Endpunktkategorien Mortalität und UAE vor sowie einen *Matching*-adjustierten indirekten Vergleich zwischen der Therapie mit Daratumumab und der Kombinationstherapie mit Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason in der Endpunktkategorie Mortalität. Diese wurden vom G-BA aufgrund von methodischen

Limitationen nicht herangezogen. Der Beschluss wurde vom G-BA bis zum 30. November 2019 **befristet** und mit der Forderung der Vorlage weiterer Studiendaten zu Daratumumab in der Monotherapie verbunden (G-BA, 2016).

Die Indikationserweiterung für Daratumumab im April 2017 in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit MM veranlasste eine neue Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, die im Juni 2017 jedoch vom G-BA vorläufig eingestellt wurde. Grund dafür war die Überschreitung der Umsatzgrenze von 50 Mio. € für Daratumumab in der GKV in den letzten zwölf Kalendermonaten (G-BA, 2017). Im August 2017 begann dann eine neue Nutzenbewertung des *Orphan*-Arzneimittels nach § 35a SGB V für die beiden zugelassenen Anwendungsgebiete.

Am 15. Februar 2018 entschied der G-BA, dass der **Zusatznutzen** von Daratumumab in der Monotherapie **nicht belegt** ist. Für die Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason bestand aus Sicht des G-BA ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** (G-BA, 2018).

Für die Bewertung der Monotherapie mit Daratumumab wurde vom pU ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich der einarmigen Zulassungsstudie SIRIUS mit einer retrospektiven Beobachtungsstudie. Für die Beobachtungsstudie wurden die Daten von 543 Patienten herangezogen, die retrospektiv aus Krankenakten identifiziert wurden. Dieser Vergleich war aus Sicht des G-BA nicht geeignet (G-BA, 2018).

Für die Nutzenbewertung in der Kombinationstherapie legte der pU die Ergebnisse der beiden für die Zulassung relevanten (pivotalen) Phase-III-Studien POLLUX und CASTOR mit dem Datenschnitt 30.06.2016 vor. Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden vom G-BA beide Studien gemeinsam ausgewertet.




Der G-BA bewertete den statistisch signifikanten Vorteil der Daratumumab-Kombinationstherapien im Endpunkt OS als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer. Hinsichtlich des Gesundheitsstatus und der Symptomatik lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Daratumumab-Kombinationstherapien und der zVT vor. Es zeigten sich aber Nachteile der Daratumumab-Kombinationstherapien aufgrund der Zunahme schwerer UAE (CTCAE Grad ≥ 3) und spezifischer UAE (febrile Neutropenie, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums). Die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von UAE war in beiden Armen vergleichbar, sodass die im Daratumumab-Arm beobachteten UAE als für die Patienten relevant, aber als überwiegend kontrollierbar und behandelbar eingestuft wurden. Vom G-BA wurden die Ergebnisse zu den Schadensendpunkten vor dem Hintergrund, dass

keine Verschlechterung der Lebensqualität auftrat und es sich um eine schwere Erkrankung handelt, als nicht schwerwiegend eingestuft (G-BA, 2018).

Der **Beschluss** wurde vom G-BA bis zum 01.10.2021 **befristet**, um die Endergebnisse der noch laufenden Studien POLLUX und CASTOR zum OS abzuwarten, die als relevant für die Bewertung erachtet wurden (G-BA, 2018).

Für die Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem MM, die für eine ASZT nicht geeignet sind, legte der pU die Daten der Zulassungsstudie ALCYONE mit dem Datenschnitt vom 12.06.2018 vor. Hinsichtlich des OS lag ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Daratumumab-Kombinationstherapie vor, der vom G-BA als moderate Verlängerung der Lebenszeit gewertet wurde. Zudem zeigten sich ein statistisch signifikanter, geringfügiger Unterschied hinsichtlich des Symptoms Fatigue und ein Vorteil hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund von UAE zugunsten der Daratumumab-Kombinationstherapie (G-BA, 2019).

Die Ergebnisse der ALCYONE-Studie waren mit Unsicherheiten bezüglich der Studienpopulation behaftet. So wurden auch Patienten eingeschlossen, die gemäß aktueller medizinischen Kriterien für eine ASZT geeignet waren. Zudem wurde Bortezomib im Vergleichsarm in einer im Vergleich zur Fachinformation reduzierten Dosierung verabreicht. Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten leitete der G-BA einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daratumumab ab. Da der finale Datenschnitt der Studie ALCYONE für Ende 2021 geplant ist, **befristete** der G-BA den Beschluss bis zum 1. März 2022 (G-BA, 2019).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>erster CD38-Antikörper zur Behandlung des MM</p>	 <p>G-BA-Beschluss: kein ZN (Monotherapie) bzw. beträchtl. ZN (Kombinationstherapien) b. fortgeschr. MM und beträchtlicher ZN bei neudiagnostiziertem MM; Signifikante Ergebnisse bezüglich PFS in den Kombinationstherapien</p>	 <p>Kostenvergleich beim <i>Orphan</i>-Arzneimittel wegen Überschreitens der 50-Mio. €-Umsatzgrenze und Indikationsweiterung: teils 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 et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	–	Weitere vergl. Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Therapieoptionen für das MM erforderlich., auch wgn. der sehr hohen Jahrestherapiekosten	Nothing new	Sprunginnovation

*Nur Bewertung der initialen Zulassung f.d. Monotherapie

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Daratumumab (Monotherapie)	Woche 1 – 8: 1.232 mg 1x wöch. Woche 9 – 24: 1.232 mg alle 2 Wochen ab Woche 25: 1.232 mg alle 4 Wochen (Folgejahr: 1.232 mg alle 4 Wochen)	23 (13)	148.239,60 € (83.787,60 €)
Daratumumab	s.o.	s.o.	s.o.
+ Lenalidomid	25 mg an Tag 1 – 21 ¹⁺²	273	104.707,98 €
+ Dexamethason	40 mg Tag 1, 8, 15, 22 ¹⁺²	29 (39)	108,87 € (146,41 €)
			253.056,45 € (188.641,99 €)
oder			
Daratumumab	Woche 1 – 9: 1.232 mg 1x wöch. Woche 10 – 24: 1.232 mg alle 3 Wochen ab Woche 25: 1.232 mg alle 4 Wochen (Folgejahr: 1.232 mg alle 4 Wochen)	21 (13)	135.349,20 € (83.787,60 €)
+ Bortezomib	2,47 mg an Tag 1, 4, 8, 11 ³⁺⁴	32	52.584,00 €
+ Dexamethason	20 mg an Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ³⁺⁴	53	125,66 €
			188.058,86 € (136.497,26 €)

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zVT a) Kombinationstherapie			
Bortezomib	2,47 mg an Tag 1, 4, 8, 11 ³⁺⁴	32	
+ Doxorubicin	30 mg/m ² KOF an Tag 4 ³⁺⁴	8	73.529,04 €
Lenalidomid	25 mg an Tag 1 – 21 ¹⁺²	273	
+ Dexamethason	Zyklus 1 – 4 ¹⁺² : 40 mg an Tag 1 – 4, 9 – 12, 17 – 20 ab 5. Zyklus: 40 mg an Tag 1 – 4	84 (52)	105.023,32 € (104.903,19 €)
Bortezomib	2,47 mg an Tag 1, 4, 8, 11 ³⁺⁵	16 – 32	
+ Dexamethason	20 mg an Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ³⁺⁵	32 – 64	26.367,87 – 52.735,74 €
Elotuzumab	Zyklus 1 – 2 ¹⁺² : 10 mg/kg KG an Tag 1, 8, 15, 22 ab Zyklus 3 ¹⁺² : 10 mg/kg KG an Tag 1, 15	30 (26)	
+ Lenalidomid	25 mg an Tag 1 – 21 ¹⁺²	273	
+ Dexamethason	Zyklus 1 – 2 ¹⁺² : 28 mg an Tag 1, 8, 15, 22 ab 3. Zyklus ¹⁺² : 28 mg an Tag 1, 15 + 40 mg an Tag 8, 22	28 mg: 30 (26) 40 mg: 22 (26)	198.353,42 € (185.893,39 €)
zVT b) Monotherapie			
Cyclophosphamid	1.900 mg an Tag 1 ⁶	17	
+ Prednison	154 mg an Tag 1 – 4 ⁶	52	1.229,75 €
Melphalan	20 mg an Tag 1 – 4 ¹⁺²	52	
+ Prednison	154 mg an Tag 1 – 4 ¹⁺²	52	1.858,71 €
Bortezomib	siehe zVT a)		
+ Dexamethason	siehe zVT a)		26.367,87 – 52.735,74 €
Lenalidomid	siehe zVT a)		
+ Dexamethason	siehe zVT a)		105.023,32 € (104.903,19 €)
Elotuzumab	siehe zVT a)		
+ Lenalidomid	siehe zVT a)		
+ Dexamethason	siehe zVT a)		198.353,42 – 185.893,39 €
BSC			Patientenindividuell

¹ 28-Tage-Zyklus

² Insgesamt 13 Zyklen pro Behandlung

³ 21-Tage-Zyklus

⁴ Insgesamt 8 Zyklen pro Behandlung

⁵ Insgesamt 4 – 8 Zyklen pro Behandlung

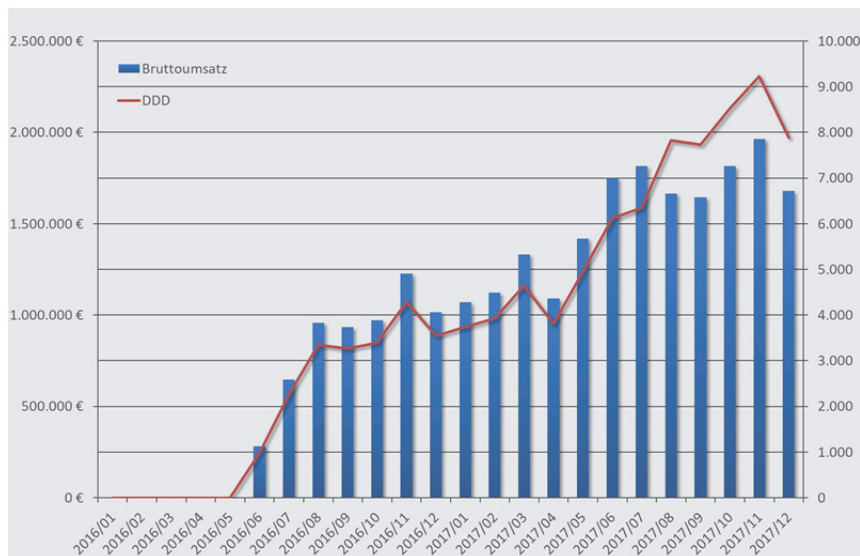
⁶ Insgesamt 17 Zyklen pro Behandlung

Versorgungsanalysen

Nach der Markteinführung von Daratumumab im Juni 2016 erreichte das Verordnungsvolumen bereits im November 2016 ein Niveau von über 4.000 DDD pro Monat. Ab Mai 2017 stieg das Verordnungsvolumen noch weiter an und verdoppelte sich nahezu innerhalb von sechs Monaten bis November 2017. Diese deutliche Steigerung der Verordnungen ist vermutlich auf die im April 2017 erfolgte Indikationserweiterung von Daratumumab zurückzuführen. Insgesamt wurden 2017 weniger als 300 Patienten mit Daratumumab behandelt.

Nach der Beschlussfassung des G-BA im Dezember 2016 und der Anerkennung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens des *Orphan*-Arzneimittels zeigte sich ein geringer Rückgang des Verordnungsvolumens im Vergleich zum hohen Niveau im November 2016. Der Einfluss des Erstattungsbetrages von Darzalex®, der ab dem 01.08.2017 galt, zeigte sich sofort: Obwohl das Verordnungsvolumen weiterhin steil anstieg, fiel der Umsatz deutlich ab. Im Juli 2017 setzten etwa 6.300 DDD genauso viel um wie im Oktober 2017 mehr als 8.500 DDD. Dies entspricht etwa der Preisreduktion, die durch die Verhandlung des Erstattungsbetrags erzielt wurde. Aufgrund der erneuten Nutzenbewertung im Jahr 2017/2018 erfolgte eine Neuverhandlung, die ab Oktober 2018 zu einer weiteren Absenkung des Erstattungsbetrags von Darzalex® führte. Ihr Einfluss ist anhand der vorliegenden Daten noch nicht darstellbar.

Abbildung 4.3: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Daratumumab nach Monaten (2016 – 2017)



Quellen

AMB – Der Arzneimittelbrief (2018). Multiples Myelom: Das Zeitalter der Immuntherapie hat begonnen. Arzneimittelbrief 52 (09).

Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ et al. (2016). Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. NEJM 375(14): 1319-1331.

EC – European Commission (2013). Durchführungsbeschluss der Kommission vom 17.7.2013 über die Ausweisung des Arzneimittels "Daratumumab" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. Stand der Information: Juli 2013. <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o1153.htm>, letzter Zugriff: 28.02.2019.

EMA – European Medicines Agency (2013). Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation. Daratumumab for the treatment of plasma cell myeloma. Stand der Information: März 2013. https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/13/1153-public-summary-opinion-orphan-designation-daratumumab-treatment-plasma-cell-myeloma_en.pdf, letzter Zugriff: 28.02.2019.

EMA – European Medicines Agency (2016). Assessment report. Darzalex. Stand der Information: April 2016. https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/darzalex-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 28.02.2019.

EMA – European Medicines Agency (2017). Assessment report. Darzalex. Stand der Information: Februar 2017. https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf, letzter Zugriff: 28.02.2019.

- EMA – European Medicines Agency (2018). CHMP extension of indication variation assessment report. Darzalex. Stand der Information: Juli 2018. https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- Fachinformation Darzalex® (2018). Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Dezember 2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2017). Neue Arzneimittel 2016. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) (2017). Arzneiverordnungs-Report 2017. Berlin, Heidelberg. Springer: 55-135.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung des Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab. Stand der Information: Dezember 2016. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4071/2016-12-01_AM-RL-XII_Daratumumab_D-238_TrG.pdf, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über die vorläufige Einstellung der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Daratumumab mit der Indikation ‚Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.‘. Stand der Information: Juni 2017. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4427/2017-06-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-286_TrG.pdf, letzter Zugriff: 28.02.2019
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). 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 – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). Stand der Information: Februar 2018. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4804/2018-02-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-310_TrG.pdf, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2019). 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 – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom). Stand der Information: März 2019. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5653/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_TrG.pdf, letzter Zugriff: 01.05.2019.
- Lauer-Fischer (2019). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online, Stand der Information: 15. Februar 2019. <http://www2.lauerfischer.de/produkte/lauer-taxe/webapo-infosystem/>, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M et al. (2015). Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *NEJM* 373(13): 1207-19.
- Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ et al. (2016). Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 387(10027): 1551-60.
- Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S et al. (2018). Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 378(6): 518-528.
- NIH – National Institutes of Health (2019a). U.S. National Library of Medicine. Addition of Daratumumab to Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Stand: April 2019. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02136134?cond=NCT02136134&rank=1>, letzter Zugriff: 01.05.2019.
- NIH – National Institutes of Health (2019b). U.S. National Library of Medicine. A Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone with Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Stand: Februar 2019. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02076009?cond=NCT02076009&rank=1>, letzter Zugriff: 28.02.2019.

NIH – National Institutes of Health (2019c). U.S. National Library of Medicine. A Study of Combination of Daratumumab and Velcade (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (DVMP) Compared to Velcade Melphalan-Prednisone (VMP) in Participants with Previously Untreated Multiple Myeloma. Stand: Dezember 2018.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02195479?cond=NCT02195479&rank=1>, letzter Zugriff: 28.02.2019.

Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M et al. (2016). Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *NEJM* 375(8): 754-66.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2019). Neue Arzneistoffe, Daratumumab|Darzalex®|86|2016. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/daratumumabdarzalexr862016/>, letzter Zugriff: 28.02.2019.

Prescrire Int. (2017). Daratumumab (Darzalex®) monotherapy in relapsed and refractory multiple myeloma. No evidence of efficacy. *Prescrire Int.* 26 (188): 290-291.

4.4 Efmoroctocog alfa

Handelsname: Elocta® Indikation: Hämophilie A ATC-Code: B02BD32 Darreichungsform: Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension	Pharmazeutischer Unternehmer: Swedish Orphan Biovitrum Markteinführung: Januar 2016 DDD: 1 TSD E P
--	---

Bewertung

Efmoroctocog alfa (Elocta®) wurde im November 2015 von der Europäischen Kommission zentral für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A zugelassen. Der Wirkstoff ist ein weiterer rekombinanter Gerinnungsfaktor VIII, dessen Halbwertszeit nach Kürzen der B-Domäne durch Kopplung an die Fc-Domäne von humanem Immunglobulin G verlängert wurde.

Das Präparat steht als Lyophilisat in verschiedenen Dosierungen zur Verfügung, das vor der langsamen intravenösen Injektion mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden muss.

Die Dosis und die Dosierungsintervalle richten sich nach dem Schweregrad des Faktor-VIII-Mangels, dem Ort und Ausmaß der Blutung, dem klinischen Zustand und Alter des Patienten sowie weiteren patientenindividuellen Charakteristika im Hinblick auf die Pharmakokinetik. Die Fachinformation enthält eine detaillierte Anleitung, wie sich die notwendigen Dosen für die Bedarfsbehandlung berechnen lassen. Die übliche Dosierung für die Prophylaxe liegt bei 50 I.E./kg KG alle drei bis fünf Tage. Eine individuelle Anpassung der Dosen und Dosierungsintervalle ist jeweils erforderlich (EMA, 2019).

Die Zulassung beruht auf zwei pivotalen offenen multizentrischen Phase-III-Studien: A-LONG mit Patienten ab zwölf Jahren sowie Kids A-LONG mit Patienten unter zwölf Jahren. Bei den ausschließlich männlichen Teilnehmern in beiden Studien lag eine schwere Hämophilie A mit einer Rest-Faktor-VIII-Aktivität < 1 % vor. Sie waren außerdem bereits mit anderen Faktor-VIII-Präparaten vorbehandelt und es waren keine Inhibitoren nachweisbar (EMA, 2015).

Die 165 Teilnehmer der A-LONG-Studie waren zwischen zwölf und 65 Jahren alt (Mahlangu et al., 2014). In der Studie wurden drei Behandlungsarme angeboten. Die Behandlungsarme 1 und 2 beinhalteten eine prophylaktische Gabe von Efmoroctocog alfa, in Behandlungsarm 3 erfolgte eine *on-demand*-Therapie. Teilnehmer, die zuvor eine prophylaktische Behandlung erhalten hatten, wurden

Behandlungsarm 1 zugeteilt. Bei vorhergehender *on-demand*-Behandlung hatten die Teilnehmer die Option, an Behandlungsarm 1 teilzunehmen oder in die Behandlungsarme 2 bzw. 3 randomisiert zu werden (jeweils stratifiziert nach Anzahl der Blutungsepisoden in den vorhergehenden zwölf Monaten). Die Behandlungsdauer lag bei bis zu 54 Wochen, etwa zwei Drittel der Teilnehmer hatten mindestens 50 Expositionstage.

Im Behandlungsarm 1 erhielten die 118 Teilnehmer zweimal wöchentlich eine prophylaktische Behandlung mit 25 bis 50 I.E./kg KG. Dosis und Dosierungsintervalle wurden individuell anhand der Faktor-VIII-Aktivität angepasst. Die annualisierte Blutungsrate in dieser Gruppe lag im arithmetischen Mittel bei 2,91. Im Behandlungsarm 2 waren die Dosis und das Dosierungsintervall für die 24 Teilnehmer fix. Sie erhielten alle sieben Tage 65 I.E./kg KG. Die annualisierte Blutungsrate in dieser Gruppe lag im arithmetischen Mittel bei 8,92. Die 23 Teilnehmer in Behandlungsarm 3 wurden im Fall von Blutungen mit einer Startdosis von 50 I.E./kg KG behandelt, bei Bedarf waren weitere Dosen zwischen 10 und 50 I.E./kg KG möglich. Die annualisierte Blutungsrate in dieser Gruppe lag im arithmetischen Mittel bei 8,92.

Insgesamt wurden 757 Blutungsepisoden mit Efmoroctocog alfa behandelt. 87,3 % davon ließen sich mit einer Injektion kontrollieren.

Die Teilnehmer aller Behandlungsarme konnten an der chirurgischen Substudie von A-LONG teilnehmen. Bei neun Patienten wurden neun größere Operationen durchgeführt. In acht Fällen wurde die Hämostase als ausgezeichnet, in einem Fall als gut bewertet. Außerdem wurden an 15 Patienten 17 kleinere Operationen durchgeführt. Daten liegen für zwölf der Operationen vor. Bei elf wurde die Hämostase als ausgezeichnet, bei einer kleineren Operation als gut bewertet (Mahlangu et al., 2014).

An der einarmigen Studie Kids A-LONG nahmen insgesamt 71 Jungen im Alter zwischen einem und elf Jahren teil, von denen 69 behandelt wurden. 36 Kinder waren jünger als sechs Jahre (Young et al., 2015). Die Teilnehmer erhielten eine prophylaktische Behandlung mit Efmoroctocog alfa. Die Dosis lag zu Beginn bei 25 bis 50 I.E./kg KG zweimal wöchentlich. Dosis und Dosierungsintervalle konnten individuell angepasst werden.

Die annualisierte Blutungsrate lag median bei 1,96. Insgesamt traten 86 Blutungsepisoden auf, von denen 81,4 % mit einer Injektion kontrolliert werden konnten. An insgesamt sieben Patienten wurden sieben kleinere Operationen durchgeführt. Bei fünf der Operationen wurde die Hämostase als ausgezeichnet, bei zwei als gut eingestuft.

Die nicht-verblindete, nicht-randomisierte Erweiterungsstudie ASPIRE wurde im Oktober 2017 abgeschlossen. Eine Interim-Auswertung mit Datenschnitt Januar 2014 ging in den europäischen Beurteilungsbericht ein und wurde 2016 publiziert (Nolan et al., 2016). Die vollständigen Daten finden sich bisher jedoch nur im Studienregister (NCT01454739, ClinicalTrials.gov, 2011).

An der Studie nahmen insgesamt 240 Patienten teil, die zuvor bereits an einer der anderen Studien mit Efmoroctocog alfa beteiligt waren. 61 davon stammten aus der pädiatrischen Studie: 30 waren jünger als sechs Jahre, 31 jünger als zwölf Jahre.

Die Behandlung erfolgte über einen Zeitraum von ungefähr fünf Jahren in vier Studienarmen. Eine Gruppe erhielt eine *on-demand*-Behandlung, in den anderen Gruppen erfolgte eine prophylaktische Gabe mit einem der drei Prophylaxe-Regime: Bei individueller Prophylaxe erhielten die Teilnehmer 25 bis 65 I.E./kg KG alle drei bis fünf Tage bzw. 20 bis 65 I.E./kg KG. Im zweiten Regime (wöchentliche Prophylaxe) wurde eine fixe Dosis von 65 I.E./kg KG alle sieben Tage verabreicht. Wenn diese beiden Regime zu keinem ausreichend guten Behandlungsergebnis führten, war die Nutzung des dritten Regimes möglich, bei dem die Dosierungen und Dosierungsintervalle weiter modifiziert werden konnten (modifizierte Prophylaxe). Die Studienteilnehmer konnten die Studienarme während der Laufzeit wechseln. Für pädiatrische Patienten standen nur die Studienarme individuelle Prophylaxe und modifizierte Prophylaxe zur Verfügung. Bei Erreichen des zwölften Lebensjahrs war aber ein Wechsel in einen der anderen Studienarme möglich.

Bei den pädiatrischen Patienten unter sechs Jahren lag die annualisierte Blutungsrate im Median in der Gruppe mit individueller Prophylaxe bei 1,18, bei modifizierter Prophylaxe bei 3,72. Pädiatrische Patienten ab sechs Jahren erreichten mit individueller Prophylaxe eine annualisierte Blutungsrate von median 1,59, mit modifizierter Prophylaxe von 1,01.

Bei den erwachsenen Studienteilnehmern lag die annualisierte Blutungsrate im Median bei 0,64 mit individueller Prophylaxe, bei 1,90 mit wöchentlicher Prophylaxe und bei 4,11 mit modifizierter Prophylaxe. Bei den Teilnehmern mit *on-demand*-Behandlung betrug die annualisierte Blutungsrate im Median 19,10.

Im Rahmen von ASPIRE wurde ebenfalls eine chirurgische Substudie durchgeführt. Daten liegen jedoch nur für die Interim-Auswertung mit Datenschnitt Januar 2014 vor (Mahlangu et al., 2016; Nolan et al., 2016). An 13 Teilnehmern wurden 15 größere Operationen durchgeführt, eine Beurteilung liegt jedoch nur für elf Teilnehmer und 13 Operationen vor. Bei elf der größeren Operationen wurde die Hämostase als ausgezeichnet eingestuft, bei zwei als gut. Drei kleinere Operatio-

nen wurden an drei Teilnehmern unter zwölf Jahren durchgeführt, die Hämostase wurde in zwei Fällen als ausgezeichnet, in einem Fall als gut bewertet. In dieser Altersgruppe liegen keine Erfahrungen mit größeren Operationen vor.

Zum Zeitpunkt der Zulassung beruhten Erkenntnisse über unerwünschte Wirkungen auf der Datenbasis von 233 Patienten und knapp 35.000 Expositionstagen. In den Zulassungsstudien waren unerwünschte Arzneimittelereignisse selten, traten oft nur bei einem einzelnen Patienten auf und zeigten sich etwa in Form von Kopfschmerzen, Schwindel, Bauch- oder Gelenkschmerzen. Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock und die Entwicklung von Inhibitoren mit Verlust der klinischen Wirksamkeit sind wie bei allen Faktor-VIII-Präparaten möglich (EMA, 2015 und 2019).

2017 wurde eine europäische Risikobewertung für alle Faktor-VIII-Präparate veröffentlicht. Darin wurde untersucht, ob sich das Risiko für eine Inhibitor-Bildung bei humanplasmatischen und rekombinanten Produkten unterscheidet. Auf der Basis mehrerer klinischer und epidemiologischer Studien ließ sich jedoch kein klarer Hinweis auf eine eventuelle Risikoerhöhung bei rekombinanten Präparaten finden (EMA, 2017).

Die Datengrundlage für Nutzen und Sicherheit bei Patienten über 65 Jahren ist sehr eingeschränkt, bei bisher unbehandelten Patienten fehlen solche Erkenntnisse derzeit ganz (EMA, 2015).

Im Juni 2016 fasste der G-BA den Beschluss, dass der **Zusatznutzen** von Efmoroc-tocog alfa gegenüber der zVT (rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate) **nicht belegt** ist. Grundlage war ein gleichlautendes Gutachten des IQWiG aus dem März 2016, das das Fehlen von Daten für einen direkten Vergleich konstatierte und den vom pU vorgelegten nicht-adjustierten historischen Vergleich als ungeeignet einstufte (G-BA, 2016; IQWiG, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiteres rekombinantes Faktor-VIII-Präparat  	 ZN nicht belegt  	  komplexes Dosierungsregime, teils 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 et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	–	–	–	Schrittinnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Efmorotocog alfa			
Erwachsene	25 – 65 I.E./kg KG alle 3 – 5 Tage	73 – 122	184.120,97 – 752.177,58 €
Jugendliche	25 – 65 I.E./kg KG alle 3 – 5 Tage	73 – 122	143.205,20 – 581.228,13 €
Kinder	25 – 65 I.E./kg KG alle 3 – 5 Tage	73 – 122	81.831,54 – 307.709,01 €
Kleinkinder	25 – 65 I.E./kg KG alle 3 – 5 Tage	73 – 122	40.915,77 – 136.759,56 €
zVT			
Simotocog alfa			
Erwachsene	20 – 40 I.E./kg KG alle 2 – 3 Tage	122 – 183	254.065,00 – 666.920,63 €
Jugendliche	20 – 40 I.E./kg KG alle 2 – 3 Tage	122 – 183	158.790,63 – 476.371,88 €
Kinder	20 – 40 I.E./kg KG alle 2 – 3 Tage	122 – 183	95.274,38 – 285.823,13 €
Kleinkinder	20 – 40 I.E./kg KG alle 2 – 3 Tage	122 – 183	63.516,25 – 142.911,56 €
Turoctocog alfa			
Erwachsene	20 – 40 I.E./kg KG alle 2 Tage bzw. 20 – 50 I.E./kg KG 3x wöch.*	104 – 183	269.642,10 – 654.845,10 €
Jugendliche	20 – 40 I.E./kg KG alle 2 Tage bzw. 20 – 50 I.E./kg KG 3x wöch.*	104 – 183	192.601,50 – 500.763,90 €

*oder >12lj 40 – 60 I.E./kg KG jeden 3. Tag bzw. 2x wöch.

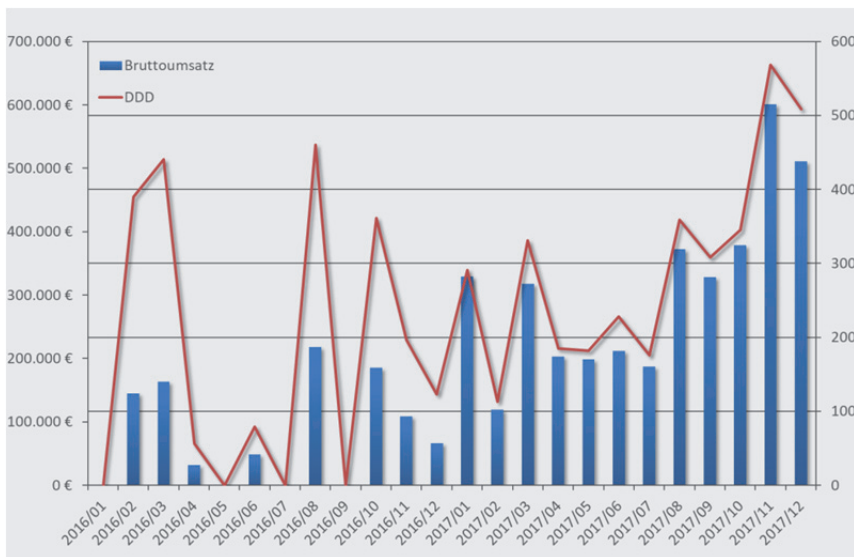
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
Kinder	20 – 40 I.E./kg KG alle 2 Tage bzw. 20 – 50 I.E./kg KG 3x wöch.	156 – 183	115.560,90 – 271.123,56 €
Kleinkinder	20 – 40 I.E./kg KG alle 2 Tage bzw. 20 – 50 I.E./kg KG 3x wöch.	156 – 183	77.040,60 – 135.561,83 €
Moroctocog alfa			
Erwachsene	20 – 40 I.E./kg KG alle 2 – 3 Tage	122 – 183	246.443,05 – 739.329,15 €
Jugendliche	20 – 40 I.E./kg KG alle 2 – 3 Tage	122 – 183	176.030,75 – 528.092,25 €
Kinder	20 – 40 I.E./kg KG alle 2 – 3 Tage	122 – 183	105.618,45 – 316.855,35 €
Kleinkinder	20 – 40 I.E./kg KG alle 2 – 3 Tage	122 – 183	70.412,30 – 158.427,68 €
Octocog alfa			
Erwachsene	20 – 40 I.E./kg KG 2 – 3x wöch.	104 – 156	229.574,80 – 688.724,40 €
Jugendliche	20 – 40 I.E./kg KG 2 – 3x wöch.	104 – 156	163.982,00 – 491.946,00 €
Kinder	20 – 40 (<12 Lj.: 50) I.E./kg KG 2 – 3x wöch. (<12 Lj. bis zu jd. 2. Tag)	104 – 183	98.389,20 – 403.963,35 €
Kleinkinder	20 – 40 (<12 Lj.: 50) I.E./kg KG 2 – 3x wöch. (<12 Lj. bis zu jd. 2. Tag)	104 – 183	65.592,80 – 173.127,15 €
Humanplasmatischer Faktor VIII			
Erwachsene	20 – 40 I.E./kg KG alle 2 – 3 Tage	122 – 183	213.414,60 – 640.243,80 €
Jugendliche	20 – 40 I.E./kg KG alle 2 – 3 Tage	122 – 183	152.439,00 – 457.317,00 €
Kinder	20 – 40 I.E./kg KG alle 2 – 3 Tage	122 – 183	91.463,00 – 274.390,20 €
Kleinkinder	20 – 40 I.E./kg KG alle 2 – 3 Tage o. 17 – 30 I.E./kg KG 2x wöch.	122 – 183	60.975,60 – 137.195,10 €
Humanplasmatischer Faktor VIII plus von-Willebrand-Faktor vWF			
Erwachsene	20 – 40 I.E./kg KG alle 2 – 3 Tage	122 – 183	210.873,95 – 632.621,85 €
Jugendliche	20 – 40 I.E./kg KG alle 2 – 3 Tage	122 – 183	150.624,25 – 451.872,75 €
Kinder	20 – 40 I.E./kg KG alle 2 – 3 Tage	122 – 183	90.374,55 – 271.123,65 €
Kleinkinder	20 – 40 I.E./kg KG alle 2 – 3 Tage o. 17 – 30 I.E./kg KG 2x wöch.	122 – 183	60.249,70 – 135.561,83 €

Angaben zu I.E. jeweils je Kilogramm kg Körpergewicht KG abweichend nach Mikrozensus 2013 für männliche Patienten >18 Jahre mit 84,3 kg KG, 12-<18LJ mit 61,7 kg KG, 6-<12LJ mit 32,4 kg KG sowie < 6LJ mit 15 kg KG berechnet unter Berücksichtigung von Verwurf je Applikation anhand Herstellerabgabepreis plus Umsatzsteuer bei Direktvertrieb gemäß AMG § 47 (1) 2a) bzw. BSG-Urteil Az: B6KA 18/14 R für die Langzeitprophylaxe. Erwachsene >18 Lj., Jugendliche 12 <18Lj., Kinder 6 <12 Lj. sowie Kleinkinder <6 Lj.

Versorgungsanalysen

Seit der Markteinführung im Januar 2016 lässt sich kein konsistentes Verordnungsmuster von Efmoctocog alfa ausmachen. Auch die Veröffentlichung der frühen Nutzenbewertung im Juni 2016 schlägt sich nicht offensichtlich in den Verordnungszahlen nieder. Seit etwa August 2017 geht der Trend hin zu höheren Verordnungszahlen, der höchste Wert im betrachteten Zeitraum wird im November 2017 mit knapp 570 DDD und einem Bruttoumsatz von 600.000 € erreicht. Verordnete DDD und Bruttoumsätze laufen weitestgehend parallel.

Abbildung 4.4: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Efmoctocog alfa nach Monaten (2016 – 2017)



Quellen

ClinicalTrials.gov (2011). NCT01454739 Long-Term Safety and Efficacy of rFVIII-Fc in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Participants With Hemophilia A (ASPIRE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01454739>, letzter Zugriff: 10.07.2019.

EMA – European Medicines Agency (2015). EPAR (Public Assessment Report) Elocta. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elocta>, letzter Zugriff: 10.07.2019.

EMA – European Medicines Agency (2017). Factor VIII. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/factor-viii>, letzter Zugriff: 10.07.2019.

- EMA – European Medicines Agency (2019). Fachinformation Elocta. Stand der Information: Februar 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elocta-epar-product-information_en.pdf, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2017). Neue Arzneimittel 2016. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) (2017). Arzneiverordnungs-Report 2017. Berlin, Heidelberg. Springer: 55-135.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Efmoroctocog alfa. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/210/>, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016). [A15-54] Efmoroctocog alfa - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2015/a15-54-efmoroctocog-alfa-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v-7226.html>, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I et al. (2014). Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* 123(3): 317–325.
- Nolan B, Mahlangu J, Perry D, Young G, Liesner R, Konkle B et al. (2016). Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) in subjects with haemophilia A. *Haemophilia* 22 (1): 72–80.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung (2016). Efmoroctocog alfa [Elocta] 16 | 2016. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/efmoroctocog-alfaeloctar162016/>, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, Nolan B, Liesner R, Pasi J et al. (2015). Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* : JTH 13(6): 967–77.

4.5 Eftrenonacog alfa

Handelsname: Alprolix® Indikation: Hämophilie B ATC-Code: B02BD34 Darreichungsform: Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-suspension	Pharmazeutischer Unternehmer: Swedish Orphan Biovitrum Markteinführung: Juni 2016 DDD: 400 E P O, ▼
---	--

Bewertung

Eftrenonacog alfa (Alprolix®) wurde im Mai 2016 von der Europäischen Kommission zentral als *Orphan*-Arzneimittel für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie B zugelassen. Der Wirkstoff ist ein weiterer rekombinanter Gerinnungsfaktor IX, dessen Halbwertszeit durch Fusion mit der Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G1 verlängert wurde.

Das Präparat steht als Lyophilisat in verschiedenen Dosierungen zur Verfügung, das vor der langsamen intravenösen Injektion mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden muss. Die Dosis und die Dosierungsintervalle richten sich nach dem Schweregrad des Faktor-IX-Mangels, dem Ort und Ausmaß der Blutung, dem klinischen Zustand und Alter des Patienten sowie weiteren patientenindividuellen Charakteristika im Hinblick auf die Pharmakokinetik. Die Fachinformation enthält eine detaillierte Anleitung, wie sich die notwendigen Dosen für die Bedarfsbehandlung berechnen lassen. Die übliche Dosierung für die Prophylaxe liegt bei 50 I.E./kg KG einmal wöchentlich bzw. 100 I.E./kg KG einmal alle zehn Tage. Eine individuelle Anpassung der Dosen und Dosierungsintervalle ist jeweils erforderlich (EMA, 2018).

Die Zulassung stützt sich im Wesentlichen auf die pivotalen multizentrischen Phase-III-Studien B-LONG und Kids B-LONG. Beide Studien wurden im *Open-label-Design* durchgeführt und umfassten entsprechend des Krankheitsbildes ausschließlich männliche Teilnehmer mit schwerer Hämophilie B und einer Faktor-IX-Aktivität von maximal 2 %. Alle Patienten hatten bereits vorher Faktor-IX-Präparate erhalten und es ließen sich bei ihnen keine Inhibitoren gegen diesen Faktor nachweisen. Es fehlen Erfahrungen mit bisher unbehandelten Patienten, der Erfahrungsumfang mit Menschen ab 65 Jahren ist gering (EMA, 2016).

An der Studie B-LONG (Powell et al., 2013) nahmen 123 Patienten zwischen zwölf und 71 Jahren teil. Die Studie umfasste vier Behandlungsarme, denen die Patienten je nach üblichen Modalitäten in den Zentren bzw. vorhergehender Behandlung zugeordnet wurden.

In Behandlungsarm 1 erhielten 63 Studienteilnehmer über 52 Wochen eine wöchentliche prophylaktische Gabe von Eftrenonacog alfa. Die Dosis lag zu Beginn bei 50 I.E./kg KG, eine individuelle Anpassung war möglich. Die annualisierte Blutungsrate in diesem Behandlungsarm lag median bei 2,95. In Behandlungsarm 2 wurden die 29 Teilnehmer zu Beginn prophylaktisch alle zehn Tage mit einer Dosis von 100 I.E./kg KG behandelt, danach konnte das Dosierungsintervall je nach Faktor-IX-Aktivität angepasst werden. Im Median lag die annualisierte Blutungsrate in diesem Behandlungsarm bei 1,38.

Im Behandlungsarm 3 erfolgte eine Bedarfsbehandlung über einen Zeitraum von 52 Wochen. Blutungen bei den 27 Studienteilnehmern wurden je nach Schweregrad mit 20 bis 100 I.E./kg KG behandelt. Im Median lag die annualisierte Blutungsrate in diesem Behandlungsarm bei 17,69. In den Behandlungsarmen 1 bis 3 traten insgesamt 636 Blutungsepisoden auf, 90,4 % davon waren mit einer Injektion zu behandeln.

Behandlungsarm 4 evaluierte das perioperative Management mit Eftrenonacog alfa. Bei zwölf Patienten wurden insgesamt 14 größere Operationen durchgeführt. Der Behandlungserfolg wurde in 13 Fällen mit ausgezeichnet, in einem Fall mit gut bewertet (Powell et al., 2015). Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nur für einige Teilnehmer aus den Behandlungsarmen 1 und 2 vor und zeigen keine konsistenten Verbesserungen durch die Therapie mit Eftrenonacog alfa (Wyrwich et al., 2016).

An der einarmigen Studie Kids B-LONG (Fischer et al., 2017) nahmen 30 Jungen vor dem vollendeten zwölften Lebensjahr teil. 15 von ihnen waren jünger als sechs Jahre. Behandelt wurden die Patienten prophylaktisch mit einer Dosierung von 50 bis 60 I.E./kg KG Eftrenonacog alfa einmal wöchentlich. Die Dosierung konnte individuell bis maximal 100 I.E./kg KG angepasst werden, das Dosierungsintervall auf maximal zweimal pro Woche. Die Behandlung erfolgte über 50 Expositionstage, entsprechend etwa 50 Wochen. Über alle Altersgruppen lag die annualisierte Blutungsrate im Median bei 1,97, im arithmetischen Mittel bei 2,26. Bei den unter Sechsjährigen traten pro Jahr im Median 1,09 (arithmetisches Mittel 1,72) Blutungen auf, bei den älteren Kindern im Median 2,13 Blutungen (arithmetisches Mittel 2,80). Von den insgesamt 60 Blutungsepisoden konnten 75 % mit einer Injektion behandelt werden. Im Rahmen der Studie wurden keine größeren Operationen durchgeführt, lediglich drei kleinere Eingriffe an zwei Teilnehmern. In allen Fällen wurde das Ansprechen durch die Behandler als ausgezeichnet bewertet.

Die Zwischenergebnisse der noch laufenden Erweiterungsstudie B-YOND mit 116 Patienten sind mit den pivotalen Studien vergleichbar (Pasi et al., 2017).

In den Zulassungsstudien traten als wichtigste unerwünschte Arzneimittelereignisse häufig (jeweils zwei Fälle) Kopfschmerzen, orale Parästhesie und obstruktive Uropathie auf. Als gelegentlich wurden klassifiziert (jeweils ein Fall): Palpitationen, Fatigue, Schmerzen an der Injektionsstelle, verminderter Appetit, Schwindel, Geschmacksstörung, Hypotonie, Mundgeruch, Hämaturie, Nierenkolik (EMA, 2016).

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 G-BA die zwei pivotalen Zulassungsstudien sowie Zwischenergebnisse der noch laufenden Studie B-YOND heran. Auf dieser Basis kam der G-BA im Dezember 2016 zu dem Schluss, dass der **Zusatznutzen** für Eftrenonacog alfa **nicht quantifizierbar** ist.

Begründet wurde der Beschluss damit, dass die im Vergleich zu anderen Faktor-IX-Präparaten verlängerte Halbwertszeit und ein dadurch verlängertes Dosierungsintervall an sich kein patientenrelevanter Endpunkt ist und sich mögliche dadurch bedingte Vorteile in den vorgelegten Daten nicht in den Endpunkten Sicherheit, Lebensqualität oder Blutungsrate niedergeschlagen haben. Andere aussagekräftige Daten, anhand derer sich ein Zusatznutzen hätte quantifizieren lassen, hatte der pU nicht vorgelegt (G-BA, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
<div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <div>weiteres rekombinantes Faktor-IX-Präparat</div>	<div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <div>nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</div>	<div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <div>kein Kostenvergleich, da Orphan-Arzneimittel</div>

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Eftrenonacog alfa			
Erwachsene 84,3 kg	50 I.E./kg KG 1x wöch.	52	385.280,35 €
	oder 100 I.E./kg KG alle 10 Tage	37	548.238,58 €
Jugendliche (12 bis <18 Jahre) 61,7 kg	50 I.E./kg KG 1x wöch.	52	294.626,15 €
	oder 100 I.E./kg KG alle 10 Tage	37	403.149,69 €
Kinder (6 bis <12 Jahre) 32,4 kg	50 I.E./kg KG 1x wöch.	52	158.644,85 €
	oder 60 I.E./kg KG 1x wöch.	52	181.308,40 €
Kleinkinder (<6 Jahre) 15 kg	50 I.E./kg KG 1x wöch.	52	67.990,65 €
	oder 60 I.E./kg KG 1x wöch.	52	90.654,20 €

Körpergewicht abweichend nach Mikrozensus 2013 für männliche Patienten. Berücksichtigung von Verwurf je Applikation. Berechnung anhand Herstellerabgabepreis plus Umsatzsteuer bei Direktvertrieb gemäß AMG § 47 (1) 2a) bzw. BSG-Urteil Az: B6KA 18/14 R für die Langzeitprophylaxe.



Versorgungsanalysen

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

Quellen

- EMA – European Medicines Agency (2016). EPAR (Public Assessment Report) Alprolix. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alprolix>, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- EMA – European Medicines Agency (2018). Fachinformation Alprolix. Stand der Information: Juli 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alprolix-epar-product-information_en.pdf, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- Fischer K, Kulkarni R, Nolan B, Mahlangu J, Rangarajan S, Gambino G et al. (2017). Recombinant factor IX Fc fusion protein in children with haemophilia B (Kids B-LONG): results from a multicentre, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* 4(2): e75–e82.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2017). Neue Arzneimittel 2016. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) (2017). *Arzneiverordnungs-Report 2017*. Berlin, Heidelberg. Springer: 55-135.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eftrenonacog alfa. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/242/>, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- Pasi KJ, Fischer K, Ragni M, Nolan B, Perr DJ, Kulkarni R et al. (2017). Long-term safety and efficacy of extended-interval prophylaxis with recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in subjects with haemophilia B. *Thromb and Haemost* 117(03): 508–518.
- Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN et al. (2013). Phase 3 Study of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein in Hemophilia B. *NEJM* 369(24): 2313–2323.
- Powell JS, Apte S, Chambost H, Hermans C, Jackson S, Josephson NC et al. (2015). Long-acting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study. *B J Haematol* 168(1): 124–134.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung (2016). Eftrenonacog alfa | Alprolix | 16 | 2016. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/eftrenonacog-alfaalprolixr162016/>, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- Wyrwich KW, Krishnan S, Auguste P, Poon JL, von Maltzahn R, Yu R et al. (2016). Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies. *Haemophilia* 22(6): 866–872.

4.6 Elbasvir/Grazoprevir

Handelsname: Zepatier®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Chronische Hepatitis C	MSD
ATC-Code: J05AP54	Markteinführung: Dezember 2016
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 1 DE O  

Bewertung

Die fixe Kombination aus Elbasvir und Grazoprevir wurde im Juli 2016 unter dem Handelsnamen Zepatier® zentral durch die Europäische Kommission für die Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen zugelassen. Elbasvir hemmt das Protein NS5A, Grazoprevir ist ein Inhibitor des Enzyms NS3/4A-Protease. Die Wirkstoffe greifen an unterschiedlichen, für die Virusreplikation essentiellen Abschnitten in den Lebenszyklus des Hepatitis-C-Virus (HCV) ein und wirken direkt antiviral (Fachinformation Zepatier®, 2018).

Die Dosierung liegt bei einmal täglich einer Filmtablette mit 50 mg Elbasvir und 100 mg Grazoprevir, die unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden kann. Bei HCV-Genotyp 1b sollte die Behandlung über zwölf Wochen erfolgen. Bei HCV-Genotyp 1a und 4 gilt die gleiche Behandlungsdauer, jedoch kann bei bestimmten Patientengruppen eine Behandlung über 16 Wochen in Kombination mit Ribavirin erwogen werden. Bei den HCV-Genotypen 2, 3, 5 und 6 wird die Anwendung nicht empfohlen, da die Wirksamkeit nicht belegt wurde. Erfahrungen fehlen bislang bei Patienten nach einer Lebertransplantation. Bei mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C) ist die Anwendung kontraindiziert. Zepatier® kann zahlreiche Wechselwirkungen eingehen (Fachinformation Zepatier®, 2018).

Die Zulassung beruht auf sechs klinischen Hauptstudien mit Elbasvir/Grazoprevir, von denen vier Phase-II-Studien und zwei Phase-III- bzw. Phase II/III-Studien sind. Zwei Phase-II-Studien vergleichen Elbasvir/Grazoprevir und Elbasvir/Grazoprevir kombiniert mit Ribavirin, eine weitere Elbasvir/Grazoprevir mit Elbasvir/Grazoprevir in Kombination mit Sofosbuvir. Eine Phase-II-Studie ist lediglich einarmig. In den beiden multizentrischen doppelblinden Phase-III- bzw. Phase-II/III-Studien wurden die Teilnehmer randomisiert entweder der sofortigen Behandlung (zwölfwöchige Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir 50/100 mg) oder der verzögerten Behandlung (zwölfwöchige Behandlung mit Placebo, danach Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir) zugeteilt. Primärer Endpunkt in den Studien war das dauerhafte virologische Ansprechen zwölf Wochen nach dem Ende der Behandlung (SVR12) (EMA, 2016).

An der Studie C-SURFER nahmen 224 Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 (GT1) und einer chronischen Nierenerkrankung im Stadium 4 bis 5 teil. Bei 6 % von ihnen war eine Zirrhose nachweisbar. Rund 80 % hatten zuvor noch keine Behandlung gegen die HCV-Infektion erhalten. Sie wurden im Verhältnis 1:1 der sofortigen bzw. verzögerten Behandlung zugeteilt. In der Gruppe mit sofortiger Behandlung erreichten 99 % der Teilnehmer den primären Endpunkt (Roth et al., 2015).


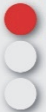

An der Studie C-EDGE TN nahmen 421 Teilnehmer mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4 bzw. 6 teil, die zuvor noch keine Behandlung gegen die HCV-Infektion erhalten hatten. Bei 22 % lag eine Zirrhose vor. Sie wurden im Verhältnis 3:1 der sofortigen bzw. verzögerten Behandlung zugeteilt. In der Gruppe mit sofortiger Behandlung erreichten 95 % der Teilnehmer den primären Endpunkt (Zeuzem et al., 2015). In beiden Studien wurde kein statistischer Test zum Vergleich der beiden Gruppen durchgeführt. In der Zusammenfassung aller zulassungsrelevanten Studien wird im EPAR die SVR12, jeweils nach zwölfwöchiger Behandlung, bei GT1a mit 93 % (n = 519), bei GT1b mit 96 % (n = 312) und bei GT4 mit 94 % (n = 65) angegeben (EMA, 2016).

Zum Zeitpunkt der Zulassung beruhte die Bewertung der Sicherheit auf den Daten von rund 2.000 mit Elbasvir/Grazoprevir behandelten Patienten. In den Zulassungsstudien traten als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse Kopfschmerzen und Ermüdung auf. Als weitere häufige Nebenwirkungen werden in der Fachinformation vermindelter Appetit, Schlaflosigkeit, Angst, Depression, Schwindel, gastrointestinale Beschwerden, Juckreiz, Haarausfall, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie Reizbarkeit und Kraftlosigkeit genannt (EMA, 2016). Nach der Zulassung wurde nach einem im Mai 2017 abgeschlossenen Risikobewertungsverfahren der EMA die Empfehlung in die Fachinformation aufgenommen, alle Patienten vor Behandlung mit direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln (DAA) auf eine Infektion mit Hepatitis B zu screenen (AkdÄ, 2017). Im Oktober 2018 wurde ein Hinweis ergänzt, dass DAA bei Patienten mit Diabetes mellitus das Risiko für Hypoglykämien erhöhen können (AkdÄ, 2019).

Für die frühe Nutzenbewertung wurde die zVT für zwei Fragestellungen festgelegt. In der ersten Fragestellung bei Infektionen mit HCV-GT1 gelten die Kombination aus Ledipasvir und Sofosbuvir oder die Kombination aus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir, ggf. mit Ribavirin, als zVT. In der zweiten Fragestellung bei Infektionen mit HCV-GT4 bilden die Kombination aus Ledipasvir und Sofosbuvir oder die Kombination aus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin die zVT.

Das IQWiG kam in seinem Gutachten vom März 2017 zu dem Urteil, dass die durch den pU vorgelegten Daten aus direkten Vergleichen für die Nutzenbewertung

nicht geeignet sind, weil die Kontrollgruppen nicht die zVT erhalten haben. Die vorgelegten indirekten Vergleiche auf der Basis von Behandlungsarmen aus verschiedenen Studien waren wegen des hohen Verzerrungspotentials und dem Fehlen dramatischer Effekte nicht aussagekräftig. Aus diesen Gründen stellte das IQWiG-Gutachten fest, dass für beide Fragestellungen ein **Zusatznutzen nicht belegt** ist (IQWiG, 2017). Der G-BA folgte dieser Bewertung in seinem Beschluss vom Juni 2017 (G-BA, 2017).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weitere Therapieoption für GT1 und GT4	 ZN nicht belegt wegen fehlendem validen Vergleich mit zVT	 günstiger als zVT

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	atd-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Mittel der Wahl bei Hepatitis C GT1 + GT4 mit schwerer oder dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, sonst Variante ohne bes. Stellenwert mit mögl. Preisvorteil	–	Nothing new	Analogpräparat

Kosten

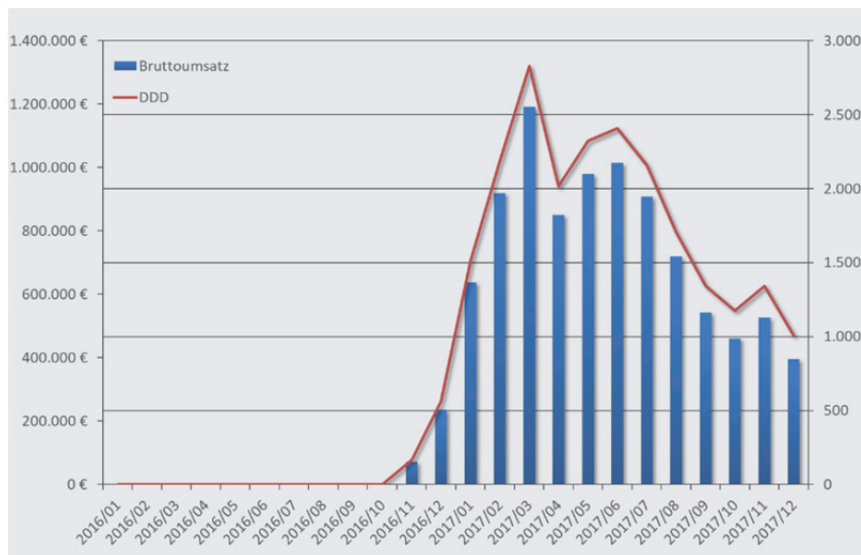
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Elbasvir/Grazoprevir	50/100 mg 1x tgl.	84	26.000,01 €
oder			
Elbasvir/Grazoprevir	50/100 mg 1x tgl.	112	
+ Ribavirin	200 – 400 mg 4 – 7x tgl.	112	36.651,45 – 38.140,03 €
zVT a) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1			
Ledipasvir/Sofosbuvir	90/400 mg 1x tgl.	56 – 168	29.990,00 – 89.970,00 €
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir*	12,5/75/50 mg 2x tgl.	84	
+ Dasabuvir*	250 mg 2x tgl.	84	52.034,73 €
± Ribavirin	200 – 400 mg 4 – 7x tgl.	84	53.523,31 – 54.639,75 €
zVT b) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 4			
Ledipasvir/Sofosbuvir	90/400 mg 1x tgl.	84 – 168	44.985,00 – 89.970,00 €
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir*	12,5/75/50 mg 2x tgl.	84	
+ Ribavirin	200 – 400 mg 4 – 7x tgl.	84	48.914,95 – 50.031,39 €

* günstigste Variante ist als Re-Import verfügbar

Versorgungsanalysen

Im betrachteten Zeitraum nehmen die verordneten Tagesdosen nach der Markteinführung im Dezember 2016 zunächst stark zu. Sie erreichen mit rund 2.800 DDD im März 2017 ein Maximum, ein zweiter Verordnungsgipfel wird im Juni 2017 mit rund 2.400 DDD sichtbar. Danach nehmen die Verordnungszahlen kontinuierlich bis auf rund 1.000 DDD im Dezember 2017 ab. Ob diese Entwicklung mit dem Beschluss des G-BA zusammenhängt, in dem für Elbasvir/Grazoprevir kein Zusatznutzen festgestellt wurde, ist unklar. Die Bruttoumsätze entwickeln sich im Wesentlichen parallel zu den verordneten Tagesdosen. Die höchsten monatlichen Umsätze finden sich mit rund 1,2 Mio. € im März 2017.

Abbildung 4.5: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Elbasvir/Grazoprevir nach Monaten (2016 – 2017)



Quellen

AKdÄ– Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2017). Drug Safety Mail 2017-16: Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAA): EMA bestätigt die Empfehlung zum Hepatitis-B-Screening. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2017-16.html>, letzter Zugriff: 10.07.2019.

AKdÄ– Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. (2019). Drug Safety Mail 2019-06: Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAAV) zur Behandlung der Hepatitis C: Hypoglykämierisiko bei Patienten mit Diabetes mellitus. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2019-06.html>, letzter Zugriff: 10.07.2019.

atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2019). Elbasvir + Grazoprevir. <https://www.arznei-telegramm.de/db/Okombiwkstxt.php3?&knr=&art=kombi&kombinr=11452&ah=>, letzter Zugriff: 10.07.2019.

EMA – European Medicines Agency (2016). EPAR (Public Assessment Report): Zepatier. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zepatier>, letzter Zugriff: 10.07.2019.

Fachinformation Zepatier® (2018). Fachinformation Zepatier®. Stand der Information: Dezember 2018.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2017). Neue Arzneimittel 2016. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) (2017). Arzneiverordnungs-Report 2017. Berlin, Heidelberg. Springer: 55-135.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elbasvir/Grazoprevir. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/270/>, letzter Zugriff: 10.07.2019.

IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017). [A16-75] Elbasvir/Grazoprevir (chronische Hepatitis C) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte-301/arzneimittelbewertung/2016/a16-75-elbasvir-grazoprevir-chronische-hepatitis-c-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.7773.html>, letzter Zugriff: 10.07.2019.

Prescrire Int. (2018). Elbasvir + grazoprevir and hepatitis C. Prescrire Int 27: 92.

PZ – Pharmazeutische Zeitung (2017). Elbasvir|Zepatier|83|2016. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/elbasvirzepatier832016/>, letzter Zugriff: 10.07.2019.

Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H et al. (2015). Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. Lancet 386(10003): 1537–1545.

Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ari ZB, Zhao Y et al. (2015). Grazoprevir–Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naïve Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection. Ann Intern Med 163(1): 1.

4.7 Elotuzumab

Handelsname: Empliciti®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Multiples Myelom	Bristol Myers Squibb
ATC-Code: L01XC23	Markteinführung: Juni 2016
Darreichungsform: Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	DDD: 50 mg ▼

Bewertung

Empliciti® wurde im Mai 2016 zentralisiert in Europa zugelassen in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des multiplen Myeloms (MM) bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (EMA, 2016a). Für Elotuzumab wurde 2012 eine *Orphan*-Designation durch die Europäische Kommission zur Behandlung des MM erteilt (EU/3/12/1037) (EMA, 2012; EC, 2012). Im Rahmen der Marktzulassung 2016 erfolgte eine erneute Bewertung durch das *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) der EMA. Das COMP kam zum Schluss, dass die Bedingungen für eine *Orphan*-Designation nicht mehr gegeben waren, weil der signifikante Nutzen von Elotuzumab nach der zwischenzeitlichen Zulassung von Carfilzomib nicht mehr gegeben war (EMA, 2016b).

Die Markteinführung von Empliciti® in Deutschland erfolgte im Juni 2016 (Lauer-Taxe, 2019). Empliciti® wird intravenös appliziert. Die Behandlung erfolgt in 28-Tage-Zyklen, die Dosis beträgt 10 mg/kg KG (Fachinformation Empliciti®, 2019).

Elotuzumab ist ein humanisierter, monoklonaler IgG1K-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Mausmyelomazellen (NS0) gewonnen wird. Elotuzumab bindet spezifisch an die extrazelluläre Domäne eines Glykoproteins (*Signaling Lymphocyte Activation Molecule Family Member 7*, SLAMF7), das als Lymphozytenaktivierungsmolekül fungiert. SLAMF7 wird auf der Oberfläche von Myelomzellen und natürlichen Killer (NK)-Zellen, aber auch von normalen Plasmazellen und anderen Immunzellen exprimiert. Mit seinem Fc-Anteil bindet Elotuzumab an den Fc-Rezeptor (CD16) von NK-Zellen, aktiviert sie und führt zur Freisetzung von zytotoxischen Granula und Induktion der Anti-Myelom-Aktivität. Gleichzeitig bindet es mit dem Fab-Anteil an den SLAMF7-Rezeptor der Myelomzellen, die dadurch von den NK-Zellen leichter erkannt und über Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität eliminiert werden (Fachinformation Empliciti®, 2019).

Die Zulassung von Empliciti® beruhte auf der multizentrischen, offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie ELOQUENT-2 (Sponsor: Bristol-Myers Squibb, NCT01239797), die noch nicht abgeschlossen ist (NIH, 2019).

In die Studie ELOQUENT-2 wurden erwachsene Patienten mit MM eingeschlossen, die eine bis drei vorherige Therapien erhalten hatten und bei denen nach der letzten Therapie eine Progression aufgetreten war. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach β 2-Mikroglobulin-Spiegel ($< 3,5$ mg/l vs. $\geq 3,5$ mg/l), Anzahl der vorangegangenen Therapielinien sowie einer vorangegangenen Behandlung mit einem Immunmodulator (Lenalidomid, Thalidomid). Verglichen wurden Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ($n = 321$ Patienten; Elotuzumab-Arm) und Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ($n = 325$ Patienten; Kontrollarm). Die Behandlung erfolgte bis zu einer Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder Widerruf der Einwilligung der Patienten. Die Patienten hatten zuvor im Median zwei Therapielinien (Min – Max: 1 – 4) erhalten (Lonial et al., 2015).

Primäre Endpunkte der Studie sind die Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR) und das progressionsfreie Überleben (*Progression-free Survival*, PFS). Sekundäre Endpunkte sind u.a. das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (Lonial et al., 2015).

Die Studiendauer ist definiert bis zum Auftreten von 466 Ereignissen im Endpunkt PFS. Eine zuvor festgelegte Interimsanalyse zum Endpunkt PFS wurde durchgeführt, nachdem 70 % der geplanten Ereignisse aufgetreten waren und mindestens zwei Jahre, nachdem der erste Patient in die Studie eingeschlossen wurde (Datenschnitt vom 29.10.2014). Die mediane Beobachtungszeit betrug 24,5 Monate. Im Elotuzumab-Arm wurden 179 Ereignisse (165 Krankheitsprogressionen, 14 Todesfälle) berichtet, im Kontrollarm 205 (183 Krankheitsprogressionen, 22 Todesfälle). Die ORR betrug 79 % (95 % KI [74; 83]) im Elotuzumab-Arm und 66 % (95 % KI [60; 71]) im Kontrollarm mit einer *Odds Ratio* von 1,9 für Elotuzumab vs. Kontrolle (95 % KI [1,4; 2,8], $p < 0,001$). Das mediane PFS betrug 19,4 Monate (95 % KI [16,6; 22,2]) im Elotuzumab-Arm vs. 14,9 Monate (95 % KI [12,1; 17,2]) im Kontrollarm mit einem *Hazard Ratio* (HR) für Progression von 0,70 (95 % KI [0,57; 0,85], $p < 0,001$). Der Effekt im PFS war konsistent in allen bei Studienbeginn festgelegten Subgruppen. Zum Datenschnitt vom 29.10.2015 zeigte sich auch im sekundären Endpunkt OS ein Vorteil für Elotuzumab gegenüber dem Kontrollarm (43,6 Monate im Median vs. 39,6 Monate im Median; HR 0,77, 95 % KI [0,61; 0,97], $p = 0,026$). Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. Symptomatik ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen (Lonial et al., 2015; EMA, 2016a).

Die Studie abgebrochen haben 65 % der Patienten (206) im Elotuzumab-Arm und 79 % (250) im Kontrollarm, die meisten aufgrund einer Krankheitsprogression: 135 unter Elotuzumab und 149 unter der Kontrolle. UAE traten in beiden Behandlungsarmen nahezu bei jedem Patienten mindestens einmal auf. Die häufigsten UAE in beiden Armen der Sicherheitspopulation (alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) waren Fatigue, Diarrhö, Verstopfung, Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie, Fieber und obere Atemwegsinfektionen. Schwerwiegende UAE wurden zu 65 % im Elotuzumab-Arm und 57 % im Kontrollarm berichtet. Schwere UAE vom Grad ≥ 3 entsprechend CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) traten im Elotuzumab-Arm häufiger auf (57,8 % vs. 48,9 %).

Schwere hämatologische UAE vom Grad ≥ 3 entsprechend CTCAE traten in beiden Armen auf: Neutropenie (33,6 % vs. 43,7 %), Lymphopenie (76,7 % vs. 48,7 %) und Thrombozytopenie (19,2 % vs. 20,3 %). Ein Therapieabbruch aufgrund von UAE wurde für 26,1 % der Patienten im Elotuzumab-Arm und 26,8 % der Patienten im Kontrollarm berichtet. Darunter waren 16,0 % im Elotuzumab-Arm bzw. 15,8 % im Kontrollarm von schweren UAE vom Grad 3 – 4 CTCAE betroffen (EMA, 2016a; Lonial et al., 2015). Tödliche UAE (Grad 5 CTCAE) wurden für je 2 % der Patienten im Elotuzumab-Arm und im Kontrollarm berichtet. Unter Elotuzumab verstarben zwei Patienten an Infektionen und je einer an Lungenembolie, Darmkrebs und myelodysplastischem Syndrom. Im Kontrollarm verstarben fünf Patienten an Infektionen und einer an Lungenembolie (Lonial et al., 2015).




Infektionen traten unter Elotuzumab bei 81,4 % der Patienten und im Kontrollarm bei 74,4 % der Patienten auf. Schwere Infektionen vom Grad 3 – 4 CTCAE traten bei 23,9 % bzw. 19,9 %, fatale Infektionen vom Grad 5 CTCAE bei 2,5 % bzw. 2,2 % auf. Infusionsbedingte Reaktionen traten unter Elotuzumab bei 10 % der Patienten auf, bei 70 % der Patienten ereigneten sich diese während der ersten Infusion. Keine der infusionsbedingten Reaktionen war vom Grad 4 oder 5 nach CTCAE, jedoch musste die Infusion bei 15 Patienten (5 %) für im Median 25 Minuten [Min – Max: 5 – 70] abgebrochen werden, zwei Patienten (1 %) brachen sogar die Behandlung ab. Die häufigsten UAE, die als infusionsbedingt von den Prüffärzten gemeldet wurden, waren Fieber, Schüttelfrost und Hypertonie. Tiefe Venenthrombosen (TVT) wurden für 7,2 % der Patienten im Elotuzumab-Arm und 3,8 % der Patienten im Kontrollarm berichtet (EMA, 2016a; Lonial et al., 2015).

Die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Empliciti® erfolgte im Jahr 2016. Am 1. Dezember 2016 beschloss der G-BA, dass ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen Zusatznutzen** vorliegt. Die Entscheidung erfolgte auf der Basis der Zulassungsstudie ELOQUENT 2 (G-BA, 2016).

In der ELOQUENT-2-Studie wurde Dexamethason in einem von der in der Fachinformation von Lenalidomid abweichenden Dosierungsschema mit 40 mg oral einmal wöchentlich verabreicht. Der G-BA berücksichtigte diesbezüglich die Stellungnahmen medizinischer Sachverständiger und stellte fest, dass „die laut Fachinformation vorgeschriebene Dexamethason-Dosierung im deutschen Versorgungsalltag nicht mehr regelhaft angewendet wird“ (G-BA, 2016, S. 6). Zudem wies der G-BA auf die besondere Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet hin und hielt es deshalb aus medizinischer Sicht für gerechtfertigt, die Daten aus der ELOQUENT-2-Studie für die **Nutzenbewertung** von Elotuzumab heranzuziehen.

Der G-BA sah einen Vorteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason hinsichtlich des OS (HR 0,77, 95 % KI [0,61; 0,97], p = 0,0257) sowie einen Nachteil für Elotuzumab bezüglich des Auftretens schwerer UAE (CTCAE Grad 3 oder 4). Der Überlebensvorteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason wurde jedoch als so relevant bewertet, dass er durch die beobachteten schweren UAE (CTCAE Grad 3 oder 4) nicht infrage gestellt wurde.

Unter Berücksichtigung des therapeutischen Ziels (in dieser speziellen Situation des MM: Palliation, Verlängerung des OS bzw. PFS und vor allem der HRQoL) wurde das **Ausmaß des Zusatznutzens** von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason als **gering** eingestuft, da es sich um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelte (verlängertes OS, HR 0,77). Bezüglich der Aussagesicherheit bestand aus Sicht des G-BA nur ein **Anhaltspunkt**. Das offene Studiendesign und die Effektmodifikation bezüglich des ECOG-PS begründeten die Einschränkung, die vor allem die mangelnde Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet betraf.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 erster monoklonaler Antikörper gegen das SLAMF7-Protein	 G-BA-Beschluss: Anhaltspunkt für einen geringen ZN; signifikante Ergebnisse bezüglich OS und PFS	 teurer als zVT trotz Erstattungsbetrag

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	–	Weitere vergl. Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Therapieoptionen für das MM erforderlich. auch wgn. der sehr hohen Jahrestherapiekosten	Nothing new	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Elotuzumab	1. – 2. Zyklus¹⁺²: 10 mg/kg KG an Tag 1, 8, 15, 22 (ab 3. Zyklus: Tag 1, 15)	30 (26)³	93.454,80 € (80.994,16 €)³
+ Lenalidomid + Dexamethason	25 mg an Tag 1 – 21 ¹⁺² 1. – 2. Zyklus ¹⁺² : 28 mg an Tag 1, 8, 15, 22 (ab dem 3. Zyklus: 28 mg an Tag 1, 15 + 40 mg an Tag 8, 22)	273 30 (26) ³ 22 (26) ³	104.707,98 € 108,05 € (93,64 €) ³ 82,59 € (97,60 €) ³ 198.353,42 € (185.893,39 €)³
zVT			
Bortezomib	1,3 mg/m ² KOF an Tag 1, 4, 8, 11 ⁴⁺⁵	32	52.584,00 €
Bortezomib	s.o.	s.o.	
+ Doxorubicin	30 mg/m ² KOF an Tag 4 ⁴⁺⁵	8	73.529,04 €
Bortezomib	4 – 8 Zyklen ⁴ : s.o.	16 – 32	
+ Dexamethason	4 – 8 Zyklen ⁴ : 20 mg an Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	32 – 64	26.367,87 – 52.735,74 €
Lenalidomid	25 mg an Tag 1 – 21 ¹⁺²	273	
+ Dexamethason	Zyklus 1 – 4 ¹⁺² : 40 mg an Tag 1 – 4, 9 – 12, 17 – 20 ab 5. Zyklus ¹⁺² : 40 mg an Tag 1 – 4	84	105.023,32 €

¹ 28-Tage-Zyklus

² Insgesamt 13 Zyklen pro Behandlung

³ Folgejahre

⁴ 21-Tage-Zyklus

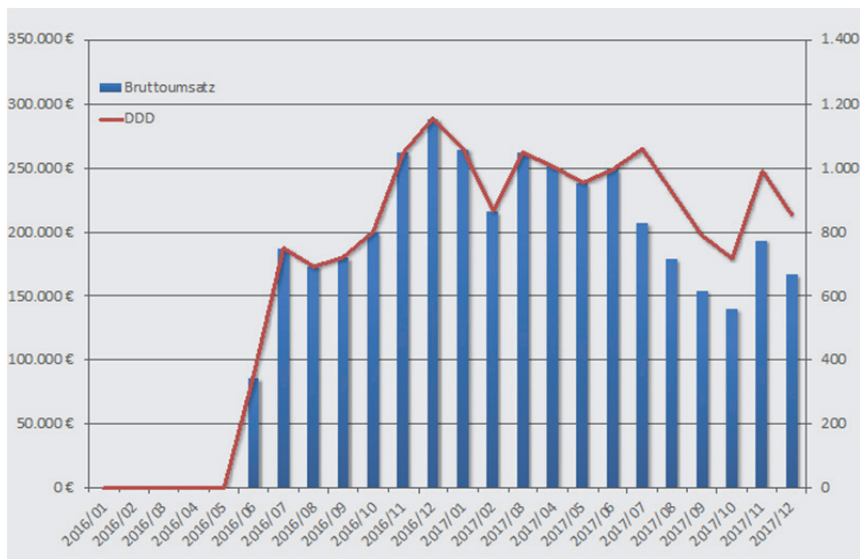
⁵ Insgesamt 8 Zyklen pro Behandlung

Versorgungsanalysen

Nach der Markteinführung von Elotuzumab im Juni 2016 erreichte das Verordnungsvolumen bereits im Dezember 2016 ein Niveau von über 1.000 DDD pro Monat. Ab Juli 2017 zeigte sich ein Rückgang auf unter 800 DDD pro Monat. Dabei muss berücksichtigt werden, dass es sich beim MM um ein seltenes Leiden (*orphan disease*) handelt und 2017 weniger als 80 Patienten mit Elotuzumab behandelt wurden.

Der Beschluss des G-BA im Dezember 2016 und die Anerkennung eines geringen Zusatznutzens könnten das Verordnungsvolumen beeinflusst haben. Ab Februar 2017 zeigte sich nämlich ein Rückgang des Verordnungsvolumens im Vergleich zum hohen Niveau im Dezember 2016. Der Einfluss des Erstattungsbetrages von Empliciti®, der ab dem 01.07.2017 galt, führte rasch zu einem Umsatzrückgang von Elotuzumab. Im Oktober 2016 setzten etwa 800 DDD genauso viel um wie im Juli 2017 über 1.000 DDD. Dies entspricht etwa der durchschnittlichen Preisreduktion in der Höhe von etwa 22 %, die durch den Erstattungsbetrag erzielt wurde.

Abbildung 4.6: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Elotuzumab nach Monaten (2016 – 2017)



Quellen

- AMB – Der Arzneimittelbrief (2018). Multiples Myelom: Das Zeitalter der Immuntherapie hat begonnen. Arzneimittelbrief 52(09).
- EC – European Commission (2012). Durchführungsbeschluss der Kommission vom 9.8.2012 über die Ausweisung des Arzneimittels "Elotuzumab" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. Stand der Information: August 2012. <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o1037.htm>, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- EMA – European Medicines Agency (2012). Public summary of opinion on orphan designation Elotuzumab for the treatment of multiple myeloma. Stand der Information: September 2012. https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/12/1037-public-summary-opinion-orphan-designation-elotuzumab-treatment-multiple-myeloma_en.pdf, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- EMA – European Medicines Agency (2016a). Assessment report Empliciti. Stand der Information: Januar 2016. https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/empliciti-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- EMA – European Medicines Agency (2016b). Recommendation for removal of orphan designation at the time of marketing authorisation. Empliciti (elotuzumab) for the treatment of multiple myeloma. Stand der Information: Mai 2016. https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-review/recommendation-removal-orphan-designation-time-marketing-authorisation-empliciti-elotuzumab_en.pdf, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- Fachinformation Empliciti® (2019). Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Februar 2019.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2017). Neue Wirkstoffe des Jahres 2016. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W.-D, Klaubner J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2017. Berlin, Heidelberg: Springer: 55-135.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung des Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elotuzumab. Stand der Information: Dezember 2016. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4073/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_TrG.pdf, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- Lauer-Fischer (2019). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online, Stand der Information: 15. Februar 2019. <http://www2.lauerfischer.de/produkte/lauer-taxe/webapo-infosystem/>, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I et al. (2015). Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 373(7): 621-31.
- NIH – National Institutes of Health (2019). U.S. National Library of Medicine. Phase III Study of Lenalidomide and Dexamethasone with or Without Elotuzumab to Treat Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (ELOQUENT - 2). Stand: November 2018. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01239797>, letzter Zugriff: 01.05.2019.
- PZ – Pharmazeutischen Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe, Elotuzumab|Empliciti®|86|2016. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/elotuzumabemplicitir862016/>, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- Prescrire Int. (2018). Elotuzumab (Empliciti®) combination therapy for relapsed and refractory multiple myeloma. No proven therapeutic advance at this point. Prescrire Int. 27 (193): 119-120.

4.8 HPV-Impfstoff

Handelsname: Gardasil® 9	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: aktive Immunisierung gegen HPV-Erkrankungen	MSD VACCINS
ATC-Code: J07BM03	Markteinführung: April 2016
Darreichungsform: Injektionssuspension	DDD: 1 DE P 0,27 mg ▼

Bewertung

Gardasil® 9 ist ein adjuvantierter, nicht-infektiöser, rekombinanter, neunvalenter Impfstoff gegen Humane Papillomviren (HPV). Er ist aus hochgereinigten virusähnlichen Partikeln des Hauptkapsidproteins L1 der gleichen vier HPV-Typen (6, 11, 16 und 18) wie der viervalente HPV-Impfstoff Gardasil/Silgard hergestellt sowie fünf zusätzlichen HPV-Typen (31, 33, 45, 52, 58). Es wird das gleiche amorphe Aluminiumhydroxyphosphatsulfat-Adjuvans wie beim viervalenten HPV-Impfstoff verwendet (EMA, 2018).

Die HPV-Typen 16 und 18 verursachen ca. 70 % der Zervikalkarzinome weltweit. Da die mit dem neunvalenten Impfstoff abgedeckten HPV-Typen 31, 33, 45, 52 und 58 zusätzlich rund 20 % der Karzinome verursachen, wird angenommen, dass Gardasil® 9 sogar 90 % der Zervixkarzinome verhindern kann (Serrano et al., 2012).

Das im April 2016 von der Europäischen Kommission bei Kindern ab neun Jahren zur Impfung gegen HPV zugelassene Gardasil® 9 (CHMP, 2015a) liegt als Injektionssuspension oder als solche in einer Fertigspritze vor. Es wird intramuskulär injiziert, vorzugsweise in den Deltoideusbereich des Oberarms oder in den oberen anterolateralen Bereich des Oberschenkels (Fachinformation Gardasil® 9, 2018).

Gardasil® 9 kann nach einem Zwei-Dosen-Impfschema („0, dann 6 bis 12 Monate“) verabreicht werden, d.h. die zweite Dosis sollte der ersten nach fünf bis 13 Monaten folgen. Wird die zweite Impfdosis früher als fünf Monate nach der ersten verabreicht, sollte eine dritte Dosis geimpft werden. Personen im Alter von 15 Jahren oder älter sollten nach einem Drei-Dosen-Schema („0, 2, 6 Monate“) geimpft werden. Dabei wird die zweite Dosis frühestens einen Monat nach der ersten und die dritte frühestens drei Monate nach der zweiten Dosis verabreicht. Alle drei Dosen sollten innerhalb eines Jahres verabreicht werden (Fachinformation Gardasil® 9, 2018).

Die Zulassungsstudie ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, mit dem viervalenten Impfstoff Gardasil kontrollierte Phase-IIb-III-Studie mit rund

14.000 Frauen im Alter zwischen 16 und 26 Jahren (Sponsor: Merck Sharp & Dohme, NCT00543543).

In der Studie wurde insbesondere untersucht, bei wie vielen Frauen zwischen 16 und 26 Jahren, denen Gardasil® 9 verabreicht worden war, eine Erkrankung (Wucherungen oder Karzinome) aufgrund einer durch die HPV-Typen 31, 33, 45, 52 und 58 verursachten HPV-Infektion auftrat und mit denen verglichen, die den viervalenten Impfstoff Gardasil® (gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18) erhalten hatten. Zu den Endpunkten gehörten hochgradige intraepitheliale Neoplasien am Gebärmutterhals, Adenokarzinom in situ, invasives Zervikalkarzinom, hochgradige intraepitheliale Neoplasien der Vulva und Vagina sowie Vulva- und Vaginakarzinom. In der Studie wurde gezeigt, dass die Wirksamkeit des neunvalenten Impfstoffs in der HPV-naiven Population bei 97 % lag. Dies galt für die Prävention von mittelgradigen Dysplasien am Gebärmutterhals (zervikale intraepitheliale Neoplasie, *Cervical Intraepithelial Neoplasia*, CIN2) oder weniger ernsten Erkrankungen wie hochgradigen intraepitheliale Neoplasien der Vulva (*Vulval Intraepithelial Neoplasia*, VIN2 oder 3) sowie der hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Vagina (*Vaginal Intraepithelial Neoplasia*, ValN2 oder 3), die mit den HPV-Typen 31, 33, 45, 52 und 58 in Zusammenhang stehen (diese Typen sind nicht im viervalenten Impfstoff enthalten). In der Gesamtpopulation waren die Raten der hochgradigen Erkrankungen von Zervix, Vagina und Vulva mit 14 Fällen in 1.000 Person Jahren in beiden Impfstoffgruppen gleich hoch. Die Antikörperreaktionen auf die HPV-Typen 6, 11, 16, und 18 waren der viervalenten Impfung nicht unterlegen (Joura et al., 2015).

Die Immunogenität von Gardasil® 9 wurde außerdem in einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign bei 1.932 Mädchen und 666 Jungen im Alter von neun bis 15 Jahren sowie bei 468 Frauen im Alter von 16 und 26 Jahren beurteilt (Sponsor: Merck Sharp & Dohme, NCT00943722). Nach vier Wochen und der dritten Dosis des Impfstoffs, zeigten über 99 % der Mädchen, Jungen und Frauen eine Serokonversion für jeden der geimpften HPV-Typen. Die Ergebnisse bestätigen die Wirksamkeit der neunvalenten HPV-Impfung bei jungen Frauen zwischen 16 und 26 Jahren sowie bei Mädchen und Jungen zwischen neun und 15 Jahren (Van Damme et al., 2015).

In einer *open label*, nicht-randomisierten Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign wurde die Immunogenität von Gardasil® 9 bei Männern und Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren untersucht. In dieser Studie erhielten 1.103 heterosexuelle Männer, 313 Männer, die Sex mit Männern haben, und 1.099 Frauen Gardasil® 9 (Sponsor: Merck Sharp & Dohme, NCT01651949). 99,5 % der Studienteilnehmer

waren nach sieben Monaten für jeden der geimpften HPV-Typen seropositiv (Castellagué et al., 2015).

Die Immunogenität und Sicherheit von Gardasil® 9 wurde weiterhin an 600 Mädchen im Alter zwischen neun und 15 Jahren in einer doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign beurteilt. Auch hier wurde Gardasil® 9 mit dem viervalenten Gardasil® verglichen. Die Studie zeigte eine vergleichbare Immunogenität für die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 und Sicherheit (Sponsor: Merck Sharp & Dohme, NCT01304498; Vesikari et al., 2015).

Der Vergleich der Immunogenität von Gardasil® 9 mit dem viervalenten Gardasil® bei Männern wurde in einer weiteren doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign unternommen (Sponsor: Merck Sharp & Dohme, NCT02114385). In diese Studie wurden insgesamt 500 junge Männer im Alter von 16 und 26 Jahren eingeschlossen. Immunogenität für die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 und Sicherheit der beiden Impfstoffe waren auch hier vergleichbar (Van Damme et al., 2016).

In zwei weiteren *open label*, randomisierten Phase-III-Studien im Parallelgruppendesign wurde die gleichzeitige Gabe von Gardasil® 9 und anderen Impfstoffen (Menactra™, Adacel™, REPEVAX™) für Mädchen und Jungen im Alter von elf bis 15 Jahren beurteilt (Sponsor: Merck Sharp & Dohme, NCT00988884 und NCT01073293). In der Studie, welche die Immunogenität und Sicherheit bei gleichzeitiger Gabe mit Menactra™ oder Adacel™ (gegen Meningokokken bzw. Diphtherie, Tetanus und Pertussis) an insgesamt 1.241 elf- bis 15-jährigen Mädchen und Jungen bewertete, wurden 621 Mädchen und Jungen gleichzeitig geimpft. Die gleichzeitige Gabe wurde insgesamt gut vertragen und es zeigten sich keine Beeinträchtigungen in der Immunogenität (Schilling et al., 2015). In der Studie, in der die gleichzeitige Gabe von REPEVAX™ gegen Tetanus, Pertussis und Poliomyelitis an 1.054 Mädchen und Jungen im Alter von elf bis 15 Jahren untersucht wurde, zeigten sich in beiden Gruppen Serokonversionsraten für die geimpften neunvalenten HPV-Typen von über 99,8 % (Kosalaraksa et al., 2015).

Studienergebnissen an 921 Mädchen und Frauen im Alter von zwölf bis 26 Jahren zufolge, ist eine Impfung mit Gardasil® 9 ebenfalls wirksam, wenn vorher der viervalente HPV-Impfstoff verabreicht worden ist. 98 % der Studienteilnehmerinnen waren seropositiv für die geimpften HPV-Typen 31, 33, 45, 52 und 58 aus Gardasil® 9 (Garland et al., 2015). Diesen Ergebnissen liegt eine doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zugrunde (Sponsor: Merck Sharp & Dohme, NCT01047345).

Eine aktuelle und vom pU unabhängige Metaanalyse von Costa und Kollegen (2017) schloss drei der hier aufgeführten RCTs zur Sicherheit des neunvalenten und viervalenten Impfstoffs ein (Joura et al., 2015; Vesikari et al., 2015; Moreira et al., 2016) und verglich die Ergebnisse auf Unterschiede hinsichtlich des Sicherheitsprofils. Die Studien umfassten insgesamt 27.465 Frauen. Schmerz (OR 1,72; [95 % KI 1,62; 1,82] und Erythem (OR 1,29; 95 % [KI 1,21; 1,36] traten signifikant häufiger in der Gardasil® 9-Gruppe auf. Weitere Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen (OR 1,07; 95 % [KI 0,99; 1,15], Schwindel (OR 1,09; 95 % [KI 0,93; 1,27], Müdigkeit (OR 1,09; 95 % [KI 0,91; 1,30] und schwere unerwünschte Ereignisse waren selten und unterschieden sich in der Häufigkeit nicht zwischen den Gruppen (Costa et al., 2017).

Ein Review der *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) zur kritischen Bewertung der Wirksamkeit und Kosteneffektivität der HPV-Impfung für Männer untersuchte die bestehende Evidenz zur Prävention von HPV-assoziierten Genitalwarzen und Karzinomen des Penis, Anus oder Oropharynx (2017). Zum neunvalenten Impfstoff identifizierte die Übersichtsarbeit vier Studien (ein RCT und drei prospektive Kohortenstudien). Hiervon untersuchten zwei Studien Kinder von neun bis 15 Jahren und zwei Studien Erwachsene. Laut CADTH unterstützt die wachsende Studienlage den Einschluss von Jungen und Männern bis 26 Jahre in HPV-Immunisierungsprogramme. Allerdings schlussfolgerten die Autoren, dass der größte Teil der Evidenz Aussagen zum „Zwischenergebnis“ Serokonversion vornimmt und Patienten nicht lange genug beobachtet werden, um klinisch bedeutungsvolle Endpunkte zu messen. Außerdem stützt sich ein Großteil der Evidenz auf Studien zum viervalenten Gardasil®, sodass es schwierig sei, den Einfluss der Impfung von Jungen und Männern auf HPV-assoziierte Erkrankungen, auch bezogen auf das beste Impfmuster, umfassend zu beurteilen (CADTH, 2017).

Ein systematischer Review des *Norwegian Knowledge Centre for the Health Services* aus dem Jahr 2015 fasste Studien zur Wirkung der viervalenten Impfung hinsichtlich der Prävention externer genitaler Läsionen aufgrund einer Infektion mit den HPV-Typen 6, 11, 16 oder 18 bei Männern im Alter von 16 und 26 Jahren zusammen. Die Qualität der zugrundeliegenden Evidenz wurde dabei als mittelmäßig eingestuft. Hauptsächlich sind es bei den genitalen Läsionen Genitalwarzen, die mit der Impfung verhindert werden können. Daten zu prämaligen Läsionen wie solche, die zum Peniskarzinom gehören, sind stark limitiert und nicht eindeutig (niedriger Evidenzgrad). Hier sind längere Nachbeobachtungszeiten erforderlich. In der Subpopulation der Männer, die Sex mit Männern haben, reduziert die Impfung das Risiko auf ein Analkarzinom (niedriger Evidenzgrad). Daten aus drei Jahren Nachbeobachtungszeit zeigten kaum Unterschiede hinsichtlich schwerer unerwünschter Ereignisse in der Impf- gegenüber der Kontrollgruppe (mittlerer Evi-

denzgrad). Weitere Forschung ist erforderlich, um zu belegen, dass die HPV-Impfung das Risiko auf HPV-assoziierte Karzinome und die krebisbedingte Mortalität verringert (NKCH, 2015).




Die EMA bewertet das Kosten-Nutzen-Verhältnis für Gardasil® 9 als insgesamt positiv. Auf Basis der Daten zu Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit besteht demnach ein positives Kosten-Nutzen-Verhältnis für prämaligne Läsionen und Karzinome der Zervix, Vulva, Vagina und des Anus, die durch HPV-Typen der Impfstoffe verursacht worden sind. Ebenso bewertet sie das Kosten-Nutzen-Verhältnis für Genitalwarzen als positiv (CHMP, 2015b; 2016).

Zur Impfung von Jungen bewertet das arznei-telegramm Gardasil® 9 als wirksam, insbesondere sei die Impfung für homosexuelle Männer sinnvoll, die von einer durch die Immunisierung der Mädchen ausgehenden Herdenprotektion ausgeschlossen sind. Umgekehrt profitieren ungeimpfte Mädchen ebenfalls von der Immunisierung der Jungen. Den Schutz vor Penis- oder Oropharynxkarzinomen bewertet das a-t derzeit als „nicht belegt“. Bei der Immunisierung der Jungen gegen HPV wird Gardasil® 9 der bivalenten Alternative Cervarix® vorgezogen, da es die beiden Niedrigrisiko-HPV-Typen 6 und 11 zum Schutz vor Genitalwarzen enthält. Für das bivalente Cervarix® liegt kein nachweisbarer Nutzen zum Schutz vor Genitalwarzen vor, die den Hauptteil der HPV-assoziierten Erkrankungen ausmachen, für die bei Jungen ein Nutzen der Impfung belegt ist (a-t, 2018).

Die Ständige Impfkommision (STIKO) empfiehlt die Impfung in zwei Dosen gegen HPV für Mädchen und Jungen im Alter von neun bis 14 Jahren vor dem ersten Sexualkontakt. Findet die erste HPV-Impfung nach dem 14. Lebensjahr statt, sind insgesamt drei Impfungen notwendig. Laut STIKO kann die Impfung bis zu einem Alter von 17 Jahren nachgeholt werden (STIKO, 2017; AG HPV, 2018).

Die Empfehlung der STIKO zur Impfung von Jungen ab neun Jahren (STIKO, 2017; AG HPV, 2018), beruht auf dem o.g. systematischen Review zur Wirksamkeit und Sicherheit der HPV-Impfung bei Männern von Harder und Kollegen (2018). Harder und Kollegen schlossen sieben Studien zum viervalenten Gardasil® bei Jungen ab zwölf Jahren ein (2018). Die Impfempfehlung der STIKO für Gardasil® 9 gilt jedoch für Jungen ab neun Jahren (AG HPV, 2018).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die vorliegenden Studien zur Impfung von Jungen und Männern unverhältnismäßig kleinere Studienpopulationen einschließen als die Studien zur Impfung von Frauen. Daten zu klinischen Endpunkten fehlen bei den Studien zu Männern weitgehend. Es muss davon ausgegangen werden, dass die Datenlage für andere Zielgruppen, z.B. für ältere Frauen, unzureichend ist.

Verfügbare Impfungen	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 einziger Impfstoff gegen die HPV-Typen 6, 11 sowie 31, 33, 45, 52 und 58	 pot. Verhinderung von 90 % (ggü. 70 %) aller Zervixkarzinome	 teils günstiger als Cervarix®

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
B	Mittel der Wahl Noch offene Fragen Bei Jungen Cervarix® vorzuziehen	Wirksam zur Verhinderung von Genitalwarzen und Vorstufen des Cervixkarzinoms	–	–

Kosten

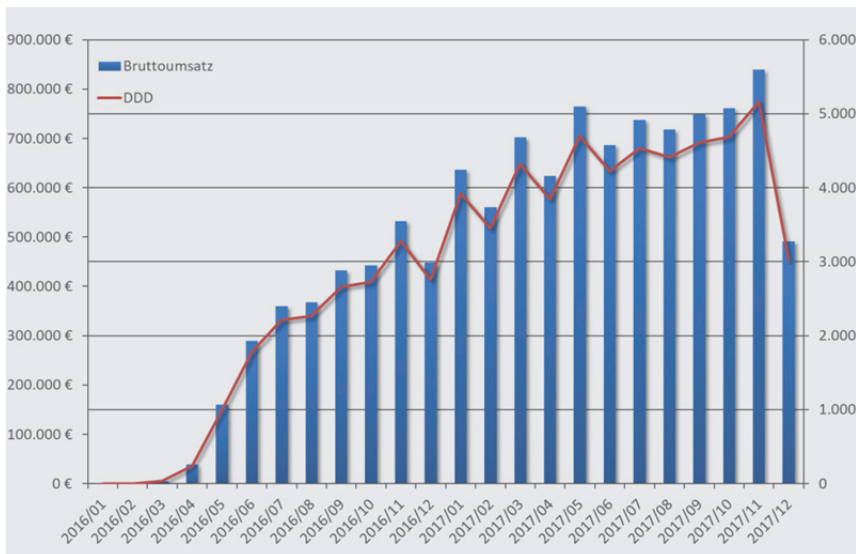
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Therapiekosten
zu bewertender Impfstoff Gardasil® 9	2 (3) Dosen innerhalb 1 Jahr: 0, 6 – 12 (0, 2, 6) Monate	325,40 – 488,10 €*
weiterer Impfstoff Cervarix®	2 (3) Dosen innerhalb 1 Jahr: 0, 5 – 13 (0, 1, 6) Monate	312,76 – 469,14 €*

* Preise gemäß Empfehlungen für die Impfhäufigkeit, je nach KV-Regelung Abrechnung über Sprechstundenbedarf (Zehnerpackung) möglich

Versorgungsanalysen

Die Verordnung von Gardasil® 9 nimmt ab Listung in der Lauer-Taxe zu bis im Dezember 2016 ein erster Rückgang auf das Niveau des Vormonats von 2.755 DDD erreicht wird. Danach wird die steigende Tendenz bis zum Maximum von 5.162 DDD im November 2017 deutlich (Abbildung 4.7). Die unregelmäßige, aber insgesamt deutliche Steigerung der Bruttoumsätze und DDDs bis zum Jahresende 2017 ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass vor August 2017 parallel noch der vier-valente Impfstoff Gardasil® und seitdem nur noch der neunvalente Impfstoff Gardasil® 9 sowie die bivalente Alternative Cervarix® auf dem Markt sind (STIKO, 2017). Dass es im Dezember zu einem deutlichen Rückgang der verordneten Tagesdosen kommt, ist eher ein organisatorisches Problem: Aufgrund der Feiertage finden weniger Impfungen statt oder werden vorgezogen.

Abbildung 4.7: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Gardasil® 9 nach Monaten (2016 – 2017)



Quellen

AG HPV der STIKO (2018). Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV-Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren. Epid Bull 26: 233-250.

a-t – arznei-telegramm (2018). STIKO empfiehlt HPV-Impfung für Jungen. arznei-telegramm 49: 67-68.

AMB – Arzneimittelbrief (2007). Gardasil® und Cervarix®: Wie kann man den langfristigen Nutzen dieser Impfstoffe gegen humane Papillom-Viren beurteilen? AMB 41, 92.

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2017). CADTH RAPID RESPONSE REPORT: SUMMARY WITH CRITICAL APPRAISAL HPV Vaccination in Men: A Review of Clinical Effectiveness, CostEffectiveness, and Guidelines. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2017/RC0862%20%20Gardasil%20for%20men%20Final.pdf>, letzter Zugriff: 23.01.2019.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015a) . Positive opinion, initial authorization: Gardasil 9 human papillomavirus 9-valent vaccine (recombinant, adsorbed). EMA/CHMP/76588/2015, London: 26. März.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015b). Assessment report Gardasil 9 International non-proprietary name: human papillomavirus 9-valent vaccine (RECOMBINANT, ADSORBED) Procedure No. EMEA/H/C/003852/0000. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gardasil-9-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 11.07.2019.

- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2016). Procedure Management and Committees Support Division Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006 Gardasil 9 human papillomavirus vaccine [types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58] (recombinant, adsorbed) Procedure no: EMEA/H/C/003852/P46/002. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/gardasil-9-h-c-3852-p46-epar-assessment-report-variation_en.pdf, letzter Zugriff: 11.07.2019.
- Costa APF, Cobucci RNO, da Silva JM, da Costa Lima PH, Giraldo PC et al. (2017). Safety of Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Journal of Immunology Research* 2017: 3736201.
- EMA – European Medicines Agency (2018) Produktinformation Gardasil®9, Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9#product-information-section>, letzter Zugriff: 23.01.2019.
- Fachinformation Gardasil®9 (2018). Fachinformation Gardasil®9. https://www.msdd.de/fileadmin/files/fachinformationen/gardasil_9.pdf, letzter Zugriff: 23.01.2019.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2017). Neue Arzneimittel 2016. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) (2017). *Arzneiverordnungs-Report 2017*. Berlin, Heidelberg. Springer: 55-135.
- Garland SM, Cheung TH, McNeill S, Petersen LK, Romaguera J, Vazquez-Narvaez J et al. (2015). Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 33(48): 6855-64.
- Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Penny M. E, Aranda C et al. (2011). Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males. *New England Journal of Medicine* 364(5): 401–411.
- Harder T, Wichmann O, Klug SJ, van der Sande MAB, Wiese-Posselt M (2018). Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. *BMC Medicine* 16(1): 110.
- Horn J, Damm O, Kretzschmar M, Deleré Y, Wichmann O, Kaufmann AM et al. (2012). Langfristige epidemiologische und ökonomische Auswirkungen der HPV-Impfung in Deutschland - Überarbeiteter Abschlussbericht im Auftrag des RKI. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Forschungsprojekte/abgeschlossene_Projekte/HPV-Impfung/Abschlussbericht.pdf?__blob=publicationFile, letzter Zugriff: 23.01.2019.
- Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J et al. (2015). A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *NEJM* 372(8): 711–723.
- Kosalaraksa P, Mehlsen J, Vesikari T, Forstén A, Helm K, Van Damme P et al. (2015). An open-label, randomized study of a 9-valent human papillomavirus vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis and poliomyelitis vaccines to healthy adolescents 11-15 years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 34(6): 627-34.
- Moreira ED, Block SL, Ferris D, Giuliano AR, Iversen OE, Joura EA et al. (2016). Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. *Pediatrics*. 138(2): e20154387.
- NKCH – Norwegian Knowledge Centre for the Health Services; Kunnskapssenteret (2015). Effect of HPV-vaccination of boys, No 1–2015 Systematic review Report. https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2015/rapport_2015_01_hpv_gutter.pdf, letzter Zugriff: 11.07.2019.
- Schilling A, Parra MM, Gutierrez M, Restrepo J, Ucros S, Herrera T et al. (2015). Coadministration of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine With Meningococcal and Tdap Vaccines. *Pediatrics* 136(3): e563-72.
- STIKO – Ständige Impfkommission (2017). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epid Bull* 34: 333- 380.

- Van Damme P, Olsson SE, Block S, Castellsague X, Gray GE, Herrera T et al. (2015). Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics* 136(1): e28–e39.
- Van Damme P, Meijer CJLM, Kieninger D, Schuyleman A, Thomas S, Luxembourg A et al. (2016). A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. *Vaccine* 34(35): 4205-4212.
- Vesikari T, Brodski N, van Damme P, Diez-Domingo J, Icardi G, Petersen LK et al. (2015). A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9-15-Year-Old Girls. *Pediatr Infect Dis J* 34(9): 992-8.

4.9 Mepolizumab

Handelsname: Nucala®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Asthma bronchiale	GSK
ATC-Code: R03DX09	Markteinführung: Februar 2016
Darreichungsform: Pulver z. Herstellung einer Injektionssuspension	DDD: 0,37 mg P s.c. ▼

Bewertung

In Deutschland steht mit Mepolizumab (Nucala®) seit Februar 2016 der erste Interleukin-5-Inhibitor für die Behandlung von Patienten mit schwerem Asthma, die mit Standardtherapeutika nicht ausreichend kontrolliert werden können, zur Verfügung. Der humanisierte monoklonale Antikörper bindet mit hoher Affinität und Spezifität an Interleukin-5 (IL-5), ein Zytokin, das maßgeblich die Aktivität eosinophiler Granulozyten reguliert. Bei etwa 50 % der Patienten mit schwerem Asthma ist die Anzahl der Eosinophilen in Blut und Gewebe erhöht und dient daher als Biomarker zur Phänotypisierung der Erkrankung (Fajt & Wenzel, 2017). Der Wirkstoff Mepolizumab soll die Bindung von IL-5 an seinen Rezeptor verhindern, um die Aktivität der Eosinophilen zu vermindern und somit eine bessere Kontrolle des Asthmas zu erreichen (GSK, 2018). Mepolizumab wird im Abstand von vier Wochen subkutan in den Oberarm, den Oberschenkel oder die Bauchdecke injiziert. Dafür werden 100 mg Pulver in 1 ml Kochsalzlösung rekonstituiert. Erwachsenen und Kindern ab zwölf Jahren werden 100 mg verabreicht. Kinder ab sechs Jahren erhalten 40 mg bzw. 0,4 ml der Lösung, was einen erheblichen Verwurf bedingt. Das Arzneimittel ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie sollte mindestens einmal jährlich, auf Basis der ärztlichen Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung und des Ausmaßes der Exazerbationskontrolle des Patienten, überprüft werden (GSK, 2018).

Der Wirkstoff durchlief ein zentralisiertes Zulassungsverfahren und wurde im Dezember 2015 von der Europäischen Kommission für die Zusatztherapie erwachsener Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bronchiale zugelassen (EMA, 2015). In einem zweiten Verfahren genehmigte die Europäische Kommission die Indikationserweiterung auf Jugendliche und Kinder ab sechs Jahren (EMA, 2018).

Für das erste Zulassungsverfahren untersuchte die multizentrische, doppelblinde, 1:1:1:1-randomisierte, placebokontrollierte Phase-IIb/IIIa-Studie DREAM (Sponsor: GSK, NCT01000506) den Effekt von Mepolizumab auf die Häufigkeit von Exazerbationen bei Patienten ab zwölf Jahren mit schwerem refraktärem Asthma und diente der Dosisfindung. 616 Patienten wurden in vier Studienarme gruppiert und

erhielten alle vier Wochen i.v. 75 mg, 250 mg oder 750 mg Mepolizumab oder Placebo. Als Exazerbation wurde die Verschlimmerung des Asthmas definiert, die eine mindestens dreitägige Gabe von systemischen oder oralen Corticosteroiden (OCS), einen Krankenhausaufenthalt oder eine Vorstellung in der Notaufnahme erforderte. Bei Patienten, die bereits regelmäßig mit OCS behandelt werden, entspricht die Exazerbation mindestens der Verdopplung der üblichen OCS-Dosis über wenigstens drei Tage (Pavord et al., 2012). Die multizentrische, doppelblinde, 1:1:1-randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie MENSA (Sponsor: GSK, NCT 01691521) untersuchte ebenfalls die Häufigkeit von Exazerbationen unter Mepolizumab im Vergleich zu Placebo. Dazu wurden 580 Patienten ab zwölf Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma drei Gruppen zugewiesen und erhielten 75 mg i.v. oder 100 mg s.c. Mepolizumab oder Placebo (Ortega et al., 2014). Die zusammengefasste Analyse von DREAM und MENSA ergab im Vergleich zu Placebo weniger Exazerbationen: 1,24 vs. 2,40 (RR: 0,52 [0,39; 0,69], $p < 0,001$) in DREAM und 0,83 vs. 1,74 (RR: 0,39 [0,18; 0,83], $p < 0,001$) in MENSA (EMA, 2015). Schwerpunkt der multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie SIRIUS (Sponsor: GSK, NCT01691521) (Bel et al., 2014) war die OCS-Dosisreduktion unter Mepolizumab im Vergleich zu Placebo. 135 Patienten wurden in zwei Studienarme randomisiert und erhielten über 20 Wochen s.c. 100 mg Mepolizumab oder Placebo. Vor Behandlungsbeginn wurden die Patienten innerhalb einer drei- bis achtwöchigen Optimierungsphase auf die minimal erforderliche OCS-Dosis eingestellt, die ausreichte, um die Erkrankung zu kontrollieren. 64 % der mit Mepolizumab behandelten Patienten konnten die OCS-Einnahme reduzieren gegenüber 44 % im Placebo-Arm (OR: 2,39 [1,25, 4,56], $p = 0,08$). Als besonders relevant stufte der CHMP ein, dass unter Mepolizumab mehr Patienten eine OCS-Reduktion auf höchstens 5 mg täglich erreichten als unter Placebo (54 % vs. 32 %). Mit dem Unterschreiten der relativen Cushing-Schwelle (7,5 mg Prednisolon pro Tag) wird für die OCS-Therapie eine bessere Langzeitverträglichkeit angenommen. Die Analyse des Sicherheitsprofils erfolgte im Europäischen Beurteilungsbericht auf Basis der zusammengefassten Daten relevanter Phase III-Studien. Unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) waren unter Mepolizumab ähnlich häufig wie unter Placebo, 82 % gegenüber 79 % unter 100 mg s.c. Mepolizumab. Am häufigsten traten Kopfschmerzen (20 %) und Nasopharyngitis (16 %) auf. Die Inzidenz von schwerwiegenden UAE war bei Patienten, die 100 mg s.c. Mepolizumab erhielten, mit 6 % geringer als unter Placebo mit 15 %.




Für den Wirksamkeitsnachweis bei Kindern und Jugendlichen ab sechs Jahren wurden im Wesentlichen extrapolierte Daten von erwachsenen Patienten herangezogen. Der CHMP stimmte diesem Vorgehen vor dem Hintergrund der geringen Inzidenz von schwerem refraktärem eosinophilem Asthma in dieser Patientenpo-

pulation von weniger als 1 % zu. Der pU legte die Daten der Teilnehmer zwischen sechs und 17 Jahren aus den Studien MENSA (n = 25) und MUSCA (n = 9) vor. Die placebokontrollierte, 1:1-randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie MUSCA (Sponsor: GSK, NCT02281318) adressierte 551 Patienten ab zwölf Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die alle vier Wochen 100 mg Mepolizumab s.c. erhielten. Gemäß Studienprotokoll erhielten die Patienten hochdosierte inhalative Corticosteroide (*Inhaled Corticosteroids*, ICS) und mindestens eine weitere Kontrollmedikation (Chupp et al., 2017). Primärer Endpunkt der Studie war der Effekt auf die HRQoL, der mittels Fragebogen (*St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) erfasst wurde. Die differenzierte Analyse zeigte für Patienten zwischen zwölf und 17 Jahren eine 40 %ige Reduktion (RR: 0,6 [0,17; 2,10]) klinisch relevanter Exazerbationen gegenüber 50 % bei Erwachsenen (RR: 0,46 [0,38; 0,56]). Für die Altersgruppe sechs bis elf Jahre beschränkt sich die Evidenz auf die Studie 200363 (Sponsor: GSK, NCT 02377427), eine einarmige, offene Phase-II-Studie mit 40 mg oder 100 mg s.c. Mepolizumab, die 36 Kinder mit schwerem eosinophilem Asthma im Alter von sechs bis elf Jahren untersuchte. Die Kinder erhielten zu Studienbeginn mittel- oder hochdosierte ICS und mindestens eine Begleitmedikation (ClinicalTrials.gov, 2018). Die Studie zielte jedoch nicht auf einen Wirksamkeitsvergleich, sondern fokussierte pharmakokinetische und pharmakodynamische Aspekte sowie die Verträglichkeit von Mepolizumab. Sekundärer Endpunkt war die Asthmakontrolle, die mit den Fragenbögen ACQ-7 (*Asthma Control Questionnaire-7*) und ACQ-5 bestimmt wurde. Die Auswertung zeigte zum Ende der zwölfwöchigen Behandlungsphase bei 48 % (ACQ-7) bzw. 55 % (ACQ-5) der Kinder die als minimal klinisch relevant definierte Verbesserung um mindestens 0,5 Punkte. Dieses Ergebnis entspricht den Effekten, die bei den erwachsenen Studienteilnehmern beobachtet wurden. In MENSA verbesserten 63 % der Patienten unter Mepolizumab zwischen 12 und 17 Jahren und 52 % der Erwachsenen den ACQ-5-Score um mindestens 0,5 Punkte. Bei den Teilnehmern, die Placebo erhielten, betrug der Anteil 44 % bei den jugendlichen und 46 % bei den erwachsenen Patienten. Die differenzierte Auswertung nach eingesetzter Dosis zeigt, dass Patienten mit 40 mg Mepolizumab in größerem Ausmaß profitierten als Patienten mit 100 mg Mepolizumab. 61 % der Teilnehmer unter 40 kg KG verbesserten den ACQ-5-Score um mindestens 0,5 Punkte, bei Teilnehmern mit mindestens 40 kg KG hingegen nur 40 %, ähnlich wie in der Placebo-Gruppe. Die Studie 200363 war nicht geeignet, den Endpunkt Exazerbationen zu bestimmen. Im EPAR wird der besondere therapeutische Bedarf betont, Strategien zu entwickeln, um die Einnahme der OCS zu reduzieren. Aktuell ist die Datenlage zur Wirksamkeit von Mepolizumab bei Kindern als unzureichend zu bezeichnen.

Den therapeutischen Stellenwert von Mepolizumab und anderen IL-5-Antikörpern sieht die aktuelle NVL Asthma in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit

schwerem eosinophilem Asthma der Stufe 5. Nach den Ergebnissen von Corren und Kollegen fordern die Autoren eine Eosinophilen-Konzentration von mindestens 300/ μ l Blut (AWMF, 2018).

Am 21. Juli 2016 schloss der G-BA das erste Nutzenbewertungsverfahren nach § 35 a SGB V über Mepolizumab ab. Als zVT wurde für die Anwendung bei Erwachsenen mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma eine patientenindividuelle Therapie- eskalation mit mittel- bis hochdosierten ICS und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) definiert. Auch die zusätzliche Behandlung mit Tiotropium oder mit möglichst niedrig dosierten OCS, auch in Kombination mit Omalizumab, war vorgesehen. Einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** stellte der G-BA für Patienten fest, die OCS als regelmäßige Zusatztherapie erhalten. Ausschlaggebend waren die Ergebnisse der OCS-Reduktions-Studie SIRIUS, die zeigte, dass mehr Patienten unter Mepolizumab als unter Placebo die tägliche Einnahme auf maximal 5 mg/Tag Prednison reduzieren konnten. Patienten, die nicht oder nur im Rahmen akuter Exazerbationen mit OCS behandelt werden, wurden in SIRIUS nicht berücksichtigt. Da der pU für diese Patienten keine geeigneten Studien vorlegte, gilt der **Zusatznutzen als nicht belegt** (G-BA, 2016b). In einem zweiten Verfahren beurteilte der G-BA den Zusatznutzen für die Behandlung von **Kindern und Jugendlichen ab sechs Jahren**. Der pU legte in diesem Zusammenhang keine geeigneten Daten vor, so dass der G-BA **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** identifizierte (G-BA, 2019).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>erster zielgerichteter immunologischer Behandlungsansatz bei eosinophilem Asthma</p>	 <p>Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen nur belegt für erwachsene Patienten, die regelmäßig OCS anwenden, direkt vergleichende Studien fehlen, insbes. bei Kindern limitierte Evidenz</p>	 <p>teurer als zVT mit ICS/LABA/LAMA, teils günstiger als Omalizumab, das für etwa ein Drittel der Patienten im <i>label</i> infrage kommt, bei Behandlung von Kindern $\geq 6 - <12$ Jahre hoher Verwurf von 60 %</p>

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	Mittel der Reserve mit Einschränkungen	Nach der NVL Asthma: erst in letzter Therapiestufe empfohlen	Not acceptable now under re-examination	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Mepolizumab	100 mg 1x alle 4 Wochen 1x 40 mg ≥6 – <12 Jahre/ 100 mg ≥12 – <18 Jahre alle 4 Wochen	13	16.264,99 €
ICS + LABA			
Mittel- bis hoch dosierte ICS			
Budesonid	400 – 800 µg 1x tgl.	365	67,45 – 134,90 €
LABA			
Formoterol	24 – 48 µg ¹ 1x tgl. 12 µg ² 2x tgl.	365	250,92 – 501,83 € 250, 92 €
ICS+LABA Fixkombination			
Fluticason/Vilanterol ¹	92/22 µg 1x tgl. oder 184/22 µg	365	425,79 – 555,98 €
Fluticason/Salmeterol ²	50/100 µg 2x tgl. oder 50/250 µg oder 50/500 µg	365	318,24 – 502,08 €
OCS ¹			
Prednison	5 – 15 mg ¹ 1x tgl.	patientenindividuell	59,53 – 144,43 €
Prednisolon	5 – 15 mg ¹ 1x tgl.	patientenindividuell	50,92 – 111,69 €
LAMA			
Tiotropium	5 µg 1x tgl.	365	727,00 €
zVT			
ICS + LABA			
Mittel- bis hoch dosierte ICS			
Budesonid	400 – 800 µg tgl.	365	67,45 – 134,90 €
LABA			
Formoterol	24 – 48 µg ¹ tgl. 12 µg ² 2x tgl.	365	250,92 – 501,83 € 250, 92 €
ICS+LABA Fixkombination			
Fluticason/Vilanterol ¹	92/22 µg oder 184/22 µg 1x tgl.	365	425,79 – 555,98 €
Fluticason/Salmeterol ²	50/100 µg oder 50/250 µg oder 50/500 µg 2x tgl.	365	318,24 – 502,08 €
OCS ¹			
Prednison	5 – 15 mg ¹ 1x tgl.	patientenindividuell	59,53 – 144,43 €
Prednisolon	5 – 15 mg ¹ 1x tgl.	patientenindividuell	50,92 – 111,69 €
LAMA			
Tiotropium	5 µg 1x tgl.	365	727,00 €
IgE-Antikörper			
Omalizumab ³	75 – 600 mg 1x alle 2 oder 4 Wochen	13 – 26	3.486,73 – 51.2314,34 €

¹ Erwachsene

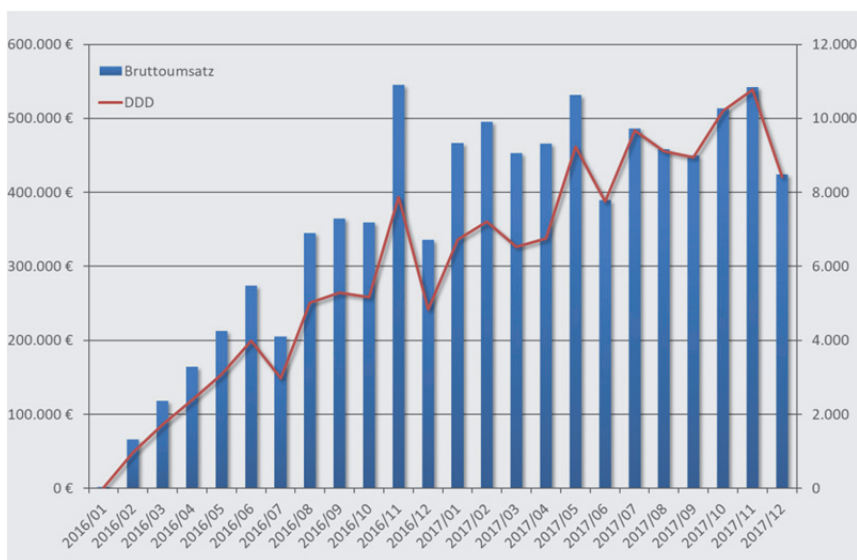
² Kinder

³ Lt. Fachinformation sollte Omalizumab nur bei Patienten mit IgE-vermittelten Asthma eingesetzt werden

Versorgungsanalysen

Innerhalb des ersten Halbjahres nach Markteintritt im Februar 2016 steigen die Verordnungen auf 3.976 DDD im Juni 2016 an. Im darauffolgenden Monat ändert sich diese Tendenz und die DDD sinken auf 2.966. Historisch ist diese Entwicklung mit dem Abschluss des ersten Nutzenbewertungsverfahrens des G-BA assoziiert, in dem Mepolizumab für die Anwendung bei Erwachsenen kein Zusatznutzen zuerkannt wurde (G-BA, 2016a). Im weiteren Verlauf nehmen die Verordnungsvolumina tendenziell zu und erreichen im November 2017 den Maximalwert von 10.777 DDD. Zum Abschluss des dargestellten Zeitraums sind die Verordnungen wieder rückläufig. Die Bruttoumsätze erreichen im November 2016 das Maximum von 545.472 €. Die Einführung des Erstattungsbetrages zum 15. Mai 2017 führt zu einer Preisreduktion von im Mittel 28 % pro DDD.

Abbildung 4.8: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Mepolizumab nach Monaten (2016 – 2017)



Quellen

- AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2018). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma . https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-002l_53_Asthma_2018-09.pdf, letzter Zugriff: 11.07.2019.
- at – arznei-telegramm (2016). Neu auf dem Markt: Mepolizumab (Nucala®) bei schwerem refraktären eosinophilen Asthma. arznei-telegramm 47(34).
- atd – arznei-telegramm (2019). Arzneimitteldatenbank Wirkstoff: Mepolizumab. Bewertung. 2019. <https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=ADBG&ord=uaw>, letzter Zugriff: 27.02.2019.
- Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene O, Yancey M et al. (2014). Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. The New England journal of medicine 371(13): 1189-97.
- Chupp GL, Bradford E, Albers F, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen L et al. (2017). Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. The Lancet Respiratory Medicine 5(5).
- ClinicalTrials.gov (2018). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mepolizumab Administered Subcutaneously in Children - Study Results - ClinicalTrials.gov. 2018. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02377427>, letzter Zugriff: 11.04.2019.
- Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M (2016). Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. Chest 150(4).
- EMA – European Medicines Agency (2015). European Assessment Report Mepolizumab (Nucala®) https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/nucala-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 11.07.2019.
- EMA– European Medicines Agency (2018). European Assessment Report Mepolizumab (Nucala®) Variation. https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/nucala-h-c-3860-ii-0013-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf, letzter Zugriff: 11.07.2019.
- Fajt ML, Wenzel SE (2017). Development of New Therapies for Severe Asthma. Allergy, asthma & immunology research 9(1).
- FDA – Food and Drug Administration (2015). Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. 2015. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>, letzter Zugriff: 15.03.2019.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016a). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Mepolizumab. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2653/2016-07-21_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-211_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 11.07.2019.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016b). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Mepolizumab. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3894/2016-07-21_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-211_Trg.pdf, letzter Zugriff: 27.02.2019.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2019). 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 – Mepolizumab (neues Anwendungsgebiet: Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3722/2019-03-22_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-390_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 11.07.2019.

Fachinformation Nucala® (2018). Fachinformation Nucala® 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, letzter Zugriff: 27.02.2018.

Ortega HG, Mark C, Pavord I, Brusselle GG, FitzGerald M, Chetta A et al. (2014). Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *The New England journal of medicine* 371(13), 1198-207.

Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker E, Buhl R, Keene O et al. (2012). Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 380(9842), 651-9.

Prescrire Int. (2017). Mepolizumab in asthma. Another poorly effective immunosuppressant. *Prescrire International* 26(179).

Prescrire Int. (2018). Notable changes in the 2018 update. *Prescrire International* 27(192).

PZ – Pharmazeutische Zeitung (2016). Arzneistoffe. Mepolizumab Nucala®. 2016. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/mepolizumabnucalar282016/>, letzter Zugriff: 28.02.2019.

Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (2017). *Arzneiverordnungs-Report 2017*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 55-136.

4.10 Migalastat

Handelsname: Galafold®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Morbus Fabry	Amicus Therapeutics
ATC-Code: A16AX14	Markteinführung: Juni 2016
Darreichungsform: Hartkapseln	DDD: 61,5 mg O O, ▼

Bewertung

Migalastat (Galafold®) wurde im Mai 2016 von der Europäischen Kommission zentral als *Orphan*-Arzneimittel für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose zugelassen, bei denen eine Mutation vorliegt, die auf die Behandlung mit Migalastat anspricht. Für diese Indikation ist Migalastat die erste orale Therapieoption.

Die Symptome bei Menschen mit Morbus Fabry entstehen durch einen Mangel bzw. unzureichende Aktivität des Enzyms α -Galaktosidase A (GLA), das für den Abbau von Globotriaosylceramid (GL-3) verantwortlich ist. Migalastat stabilisiert GLA und erhöht so dessen Aktivität.

Die Dosierung liegt bei 123 mg Wirkstoff in einer Hartkapsel, die die Patienten jeden zweiten Tag im Ganzen einnehmen. Da die Resorption durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme verringert wird, sollte die Einnahme zwei Stunden vor und zwei Stunden nach einer Mahlzeit erfolgen (EMA, 2016; 2018).

Der Zulassung liegen zwei pivotale, randomisierte Phase-III-Studien zugrunde, an denen Patienten über 16 Jahre mit bestätigter Morbus-Fabry-Diagnose teilnahmen, deren Mutationen im GLA-Gen auf eine Behandlung mit Migalastat ansprechen (EMA, 2016).

Die 67 Patienten in der doppelblinden FACETS-Studie hatten zuvor mindestens sechs Monate lang keine Enzyzersatztherapie erhalten (Germain et al., 2016). Die Interventionsgruppe mit 34 Teilnehmern erhielt 150 mg Migalastat peroral jeden zweiten Tag, die Kontrollgruppe mit 33 Teilnehmern Placebo.

Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten mit Ansprechen auf die Therapie nach sechs Monaten, definiert als eine mindestens 50%-ige Reduktion der GL-3-Inklusionen in den interstitiellen Nierenkapillaren im Vergleich zum Ausgangswert. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant, gleiches galt auch für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Die 60 Patienten in der offenen ATTRACT-Studie hatten zuvor eine intravenöse Enzyersatztherapie mit Agalsidase alfa oder Agalsidase beta erhalten (Hughes et al., 2017). Die Interventionsgruppe mit 35 Teilnehmern erhielt jeden zweiten Tag 150 mg Migalastat peroral, die Kontrollgruppe mit 24 Teilnehmern führte die bisherige intravenöse Enzyersatztherapie weiter.

Primärer Endpunkt war die annualisierte Veränderung der glomerulären Filtrationsrate, die mit zwei Verfahren ermittelt wurde ($\text{mGFR}_{\text{iohexol}}$ und $\text{eGFR}_{\text{CDK-EPI}}$). Wegen der geringen verfügbaren Teilnehmerzahl war die Studie formal nicht als Nicht-Unterlegenheitsstudie angelegt. Als Maß für „Vergleichbarkeit“ wurde eine Überlappung der 95 %-Konfidenzintervalle von mindestens 50 % sowie ein Unterschied der annualisierten Veränderung der glomerulären Filtrationsrate von höchstens 2,2 ml/min/1,73 m² definiert.

Nach 18 Monaten betrug der Unterschied zwischen den Gruppen bei $\text{mGFR}_{\text{iohexol}}$ -1,11, bei $\text{eGFR}_{\text{CDK-EPI}}$ +0,63, jeweils mit sehr weiten Konfidenzintervallen.










Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit Hilfe des SF-36-Fragebogens erfasst. In beiden Gruppen fanden sich am Ende der Studie aber keine wesentlichen Veränderungen zum Ausgangswert.

Nach der Bewertung des europäischen Beurteilungsberichts wird die „Vergleichbarkeit“ der beiden Interventionen auf dieser Basis akzeptiert. Gleichzeitig wird aber auch darauf hingewiesen, dass sich aus diesen Ergebnissen keine definitiven Schlussfolgerungen im Hinblick auf die Vergleichbarkeit von Migalastat und der intravenösen Enzyersatztherapie ziehen lassen. Eingeschränkt wird die Aussagekraft auch dadurch, dass in der Studie ein Placebo-Arm fehlt und Informationen zum Krankheitsverlauf der Patienten vor Einschluss in die Studie fehlen. Nicht-Unterlegenheit ist also formal nicht belegt (EMA, 2016).

Derzeit läuft noch eine offene einarmige Studie an pädiatrischen Patienten zwischen zwölf und 18 Jahren (NCT03500094).

Zum Zeitpunkt der Zulassung lagen für die Sicherheit von Migalastat Erfahrungswerte an 168 Patienten mit Morbus Fabry vor, davon 119 mit einer Behandlungsdauer von mindestens einem Jahr. Häufige unerwünschte Arzneimittelereignisse in den pivotalen Studien waren Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Müdigkeit, Fatigue, Fieber und Parästhesien. Die Reaktionen waren meist leicht bis moderat. Insgesamt sind die Erkenntnisse zu Nebenwirkungen aufgrund der relativ geringen Anzahl an behandelten Patienten und der relativ kurzen Behandlungsdauer eingeschränkt (EMA, 2016).

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 G-BA die pivotale Zulassungsstudie ATTRACT heran. Auf dieser Basis kam der G-BA im Dezember 2016 zu dem Schluss, dass der Zusatznutzen für Migalastat **nicht quantifizierbar** ist, da die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studie keine statistisch signifikanten Vorteile von Migalastat gegenüber der im deutschen Versorgungsalltag verwendeten Enzyersatztherapie aufzeigen (G-BA, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 erste orale Therapieoption, aber Gleichwertigkeit zu einer intravenösen Enzyersatztherapie nicht belegt  	 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 et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	—	—	Nothing new	Schrittinnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Migalastat	alle 2 Tage 123 mg	183	247.789,84 €


Versorgungsanalysen

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

Quellen

- EMA – European Medicines Agency (2016). EPAR (Public Assessment Report) Galafold.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/galafold>, letzter Zugriff: 01.04.2019.
- EMA – European Medicines Agency (2018). Fachinformation Galastad (Stand 12.11.2018).
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/galafold-epar-product-information_en.pdf,
letzter Zugriff: 01.04.2019.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2017). Neue Arzneimittel 2016. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) (2017).
Arzneiverordnungs-Report 2017. Berlin, Heidelberg. Springer: 55-135.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Migalastat.
<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/237/>, letzter Zugriff: 01.04.2019.
- Germain D P, Hughes D A, Nicholls K, Bichet D G, Giugliani R, Wilcox W R et al. (2016). Treatment of Fabry's Disease with the
Pharmacologic Chaperone Migalastat. NEJM 375(6): 545-555.
- Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K et al. (2017). Oral pharmacological chaperone
migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised
phase III ATTRACT study. J Med Genet 54(4): 288-296.
- Prescrire Int. (2018). Migalastat and Fabry disease. No proof of efficacy and adverse effects still insufficiently known. Prescrire Int
27(195), 176.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung (2016). Migalastat|Galafold|40|2016. [https://www.pharmazeutische-
zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/migalastatgalafoldr402016/](https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/migalastatgalafoldr402016/), letzter Zugriff: 01.04.2019.

4.11 Olaratumab

Handelsname: Lartruvo®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Weichgewebesarkom	Eli Lilly
ATC-Code: L01XC27	Markteinführung: Dezember 2016
Darreichungsform: Konzentrat	
zur Herstellung einer Infusionslösung	DDD: 0,1 g O, C, ▼, 

Bewertung

Lartruvo® wurde im November 2016 in Europa in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von fortgeschrittenem Weichgewebesarkom in einem zentralisierten Verfahren zugelassen, für Patienten, die nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und die zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden (EMA, 2016). Für Olaratumab wurde bereits 2015 eine *Orphan-Designation* durch die Europäische Kommission zur Behandlung von Weichgewebesarkomen erteilt (EU/3/15/1447) (EMA, 2015; EC, 2015). Die Zulassung von Olaratumab erfolgte im Rahmen einer bedingten Zulassung (*Conditional Marketing Authorisation*, CMA). Für die Erteilung einer solchen Zulassung auf der Grundlage weniger umfangreicher Daten, als dies normalerweise der Fall ist, wurde mit der Verordnung (EG) Nr. 507/2006 ein Verfahren etabliert, das an bestimmte Auflagen geknüpft ist. Diese bedingte Zulassung wird für Arzneimittel mit noch unvollständigen klinischen Daten erteilt, die zur Behandlung, Vorbeugung oder ärztlichen Diagnose von zu schwerer Invalidität führenden oder lebensbedrohlichen Krankheiten bestimmt sind, für *Orphan*-Arzneimittel oder für Arzneimittel, die in Krisensituationen gegen eine Bedrohung der öffentlichen Gesundheit eingesetzt werden sollen. Bedingungen sind weiterhin, dass umfangreiche Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit später nach der Zulassung eingereicht werden und ein ungedeckter medizinischer Bedarf (*unmet medical need*) besteht. Zudem erfolgte die Zulassung anhand einer beschleunigten Beurteilung (*Accelerated Assessment*) für Arzneimittel, die von besonderer Bedeutung für die öffentliche Gesundheit sind, insbesondere für therapeutische Innovationen (EMA, 2016). Aufgrund des gezeigten Vorteils im Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) und der vom pU bereits geplanten Phase-III-Studie mit Olaratumab stimmte die EMA einer bedingten Zulassung zu mit der Auflage für den pU, die Daten aus der Phase-III-Studie nachzureichen (EMA, 2016). Die Zulassung von Olaratumab ist noch nicht in eine reguläre Marktzulassung (*Full Marketing Authorisation*) umgewandelt worden. In den USA hatte Olaratumab von der *Food and Drug Administration* (FDA) eine *Breakthrough-therapy designation* erhalten und wurde im Rahmen des *Accelerated Approval Program* im Oktober 2016 zugelassen (FDA, 2019).

Die Markteinführung von Olaratumab in Deutschland erfolgte im Dezember 2016 (Lauer-Taxe, 2019). Olaratumab wird intravenös appliziert. Die empfohlene Dosierung ist 15 mg/kg KG, die an Tag 1 und 8 eines jeden dreiwöchigen Zyklus bis zum Tumorprogress oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität verabreicht wird. Die Gabe von Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin (Anthrazyklin) erfolgt für bis zu acht Zyklen, dabei wird Doxorubicin am Tag 1 jedes Zyklus im Anschluss an die Olaratumab-Infusion verabreicht. Anschließend erfolgt eine Monotherapie mit Olaratumab bei Patienten, deren Erkrankung nicht weiter fortgeschritten ist. Zur Vorbeugung infusionsbedingter Reaktionen sollten alle Patienten eine Prämedikation mit einem H1-Antagonisten und Dexamethason erhalten (Fachinformation Lartruvo®, 2018).

Olaratumab ist ein monoklonaler, humaner IgG1-Antikörper, der in einer murinen Zelllinie (NSO) mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird. Olaratumab ist ein Antagonist am Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor α (*Platelet Derived Growth Factor Receptor A*, PDGFR α). PDGFR α wird auf Tumor- und Stromazellen exprimiert und reguliert unter anderem das Tumorstromawachstum, die Proliferation und Metastasierung. Olaratumab bindet spezifisch an PDGFR α und blockiert dadurch die Rezeptoraktivierung durch PDGF-AA, PDGF-BB und PDGF-CC. Die Unterbrechung der PDGFR α -Signalübertragung in den Tumorzellen induziert eine Hemmung des Tumorstromawachstums (EMA, 2016; Fachinformation Lartruvo®, 2018).

Die Zulassung von Lartruvo® beruhte auf einer Phase-Ib/II-Studie (Sponsor: Eli Lilly, JGDG, NCT01185964), die an 16 Zentren in den USA im Zeitraum Oktober 2010 bis Mai 2015 stattfand. In die Studie wurden Anthrazyklin-naïve Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem fortgeschrittenem Weichgewebesarkom eingeschlossen, die nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet waren. Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) oder Kaposi-Sarkom wurden ausgeschlossen.

In der Phase-Ib-Studie wurden 15 Patienten eingeschlossen, um die Sicherheit und die Pharmakokinetik von Olaratumab zu evaluieren. Die Phase II war eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie, in die 133 Patienten eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden 1:1-randomisiert und erhielten entweder Olaratumab (15 mg/kg KG) an Tag 1 und 8 in Kombination mit Doxorubicin (75 mg/m² KOF) an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus für insgesamt bis zu acht Zyklen (Olaratumab-Arm, n = 66) oder Doxorubicin allein in der Dosierung 75 mg/m² KOF (Kontrollarm, n = 67). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach PDGFR α -Status (positiv vs. negativ), Anzahl systemischer Vortherapien (0 vs. ≥ 1), histologischem Tumortyp (Leiomyosarkom vs. Synovialsarkom vs. andere) und ECOG-PS (0 bis 1 vs. 2). Ab dem fünften Zyklus war die Gabe von Dexrazoxan zur Risikoreduktion einer Anth-

razyklin-induzierten Kardiotoxizität in beiden Armen nach Ermessen des Prüfarztes erlaubt. Die Patienten im Olaratumab-Arm erhielten nach acht Zyklen Kombinationstherapie eine Monotherapie mit Olaratumab bis Krankheitsprogression, Tod oder nicht akzeptabler Toxizität. Die Patienten im Kontrollarm sollten laut Studienprotokoll nach Abschluss der acht Zyklen Doxorubicin keine weitere medikamentöse Therapie erhalten (Tap et al., 2016). Durch eine nachträgliche Änderung des Studienprotokolls (Version 3.0 vom 02.02.2012) wurde Patienten, die im Kontrollarm die Behandlung aufgrund von nicht akzeptabler Toxizität abbrachen, erlaubt, zur Olaratumab-Monotherapie zu wechseln. Zudem konnten auch Patienten, die unter Doxorubicin eine Krankheitsprogression hatten, eine Olaratumab-Monotherapie erhalten (EMA, 2016).

Das mediane Alter war 58 Jahre bei Randomisierung, 42 Patienten waren 65 Jahre alt oder älter. Eingeschlossen wurden mehr als 25 verschiedene Subtypen von Weichgewebesarkomen. Die häufigsten darunter waren Leiomyosarkome (38,4 %), undifferenzierte pleomorphe Sarkome (18,1 %) und Liposarkome (17,3 %) (Tap et al., 2016).

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (*Progression-free Survival*, PFS). Sekundäre Endpunkte waren u.a. das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) sowie die objektive Ansprechrates (*Objective Response Rate*, ORR). Die Studiendauer war ereignisgesteuert und die Analyse zum primären Endpunkt PFS sollte nach Auftreten von mindestens 110 Ereignissen erfolgen. Aufgrund einer nachträglichen Änderung des Studienprotokolls (Version 5.0 vom 19.08.2014) und geänderter Zensierung bezüglich des Endpunkts PFS konnte diese prädefinierte Ereignisanzahl nicht erreicht werden, sodass die finale Analyse zum PFS mit dem Datenschnitt vom 15.08.2014 durchgeführt wurde. Aufgrund nachträglicher Änderungen der statistischen Auswertung erfolgte eine *Intention-to-treat* (ITT)-Auswertung und eine verblindete radiologische Bewertung der Krankheitsprogression (Tap et al., 2016; EMA, 2016).

In der prädefinierten Bewertung durch die Prüfarzte (*Investigator Review*) wurden für die ITT-Population im Olaratumab-Arm 55 (83,3 %) Ereignisse und im Kontrollarm 48 (71,6 %) Ereignisse berichtet. Das mediane PFS betrug 6,6 Monate im Olaratumab-Arm vs. 4,1 Monate im Kontrollarm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant. Die verblindete, post-hoc Bewertung ergab für die ITT-Population im Olaratumab-Arm 37 (56,1 %) und im Kontrollarm 34 (50,7 %) Ereignisse. Hierbei betrug das mediane PFS 8,2 Monate im Olaratumab-Arm vs. 4,4 Monate im Kontrollarm. Die ORR war in beiden Bewertungen unter Olaratumab numerisch höher, der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war aber nicht statistisch signifikant (Tap et al., 2016).

Zum Datenschnitt vom 16.05.2015 zeigte sich im sekundären Endpunkt OS ein Vorteil für Olaratumab gegenüber der Kontrolle: 26,5 Monate im Median vs. 14,7 Monate im Median (*Hazard Ratio* (HR) 0,46, 95 % KI [0,30; 0,71], $p = 0,0003$). Zu diesem Zeitpunkt waren noch 23 Patienten im Olaratumab-Arm sowie acht Patienten im Kontrollarm (drei davon waren Patienten, die eine Monotherapie mit Olaratumab erhielten, nachdem sie die Behandlung mit Doxorubicin abgebrochen hatten) (Tap et al., 2016).

Unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) traten in beiden Behandlungsarmen nahezu bei jedem Patienten mindestens einmal auf. Schwerwiegende UAE traten bei 27 (42,2 %) der Patienten im Olaratumab-Arm und bei 25 (38,5 %) der Patienten im Kontrollarm während der Behandlung mit der Kombinationstherapie auf. Unter der Monotherapie mit Olaratumab bei Patienten, die initial in den Kontrollarm randomisiert wurden und nach Abbruch der Therapie mit Doxorubicin eine Olaratumab-Monotherapie erhielten ($n = 30$, *Crossover-Arm*), hatten neun (30 %) der Patienten mindestens ein schwerwiegendes UAE.

Schwere UAE vom Grad ≥ 3 CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) traten im Olaratumab-Arm häufiger auf: 79,7 % vs. 69,2 % sowie 36,7 % im *Crossover-Arm*. Ein Therapieabbruch aufgrund von UAE wurde für 12,5 % der Patienten im Olaratumab-Arm und 18,5 % der Patienten im Kontrollarm sowie für 6,7 % der Patienten im *Crossover-Arm* berichtet. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum dauerhaften Behandlungsabbruch führten, waren reduzierte Auswurfraction des Herzens (4,7 % vs. 6,2 %), infusionsbedingte Reaktionen (3,1 % vs. 0 %), respiratorische Insuffizienz (1,6 % vs. 1,5 %), Pneumonie und Mukositis (je 1,6 % im Olaratumab-Arm, keine im Kontrollarm). Tödliche (schwere) UAE (Grad 5 CTCAE) wurden für keinen Patienten im Olaratumab-Arm berichtet, jedoch für fünf (7,7 %) der Patienten im Kontrollarm und für zwei (6,7 %) der Patienten im *Crossover-Arm* (Tap et al., 2016; EMA, 2016).

Die häufigsten UAE in beiden Armen der Sicherheitspopulation (alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) waren Nausea, Fatigue, muskuloskelettale Schmerzen, Neutropenie, Mukositis, Diarrhö, Fieber, Thrombozytopenie, Neuropathie, Husten und Dyspnoe. Die meisten gastrointestinalen UAE waren nicht schwer und traten unter Olaratumab häufiger auf: Übelkeit (73,4 % vs. 52,3 %), Mukositis (52,3 % vs. 35,4 %), Erbrechen (45,3 % vs. 18,5 %) und Diarrhö (34,4 % vs. 23,1 %). Schwere Neutropenien vom Grad ≥ 3 CTCAE traten unter Olaratumab häufiger auf: 54,7 % vs. 33,8 %. Schwere Infektionen (20,3 % vs. 21,5 %) und febrile Neutropenien (12,5 % vs. 13,8 %) traten in beiden Armen vergleichbar häufig auf. Infusionsbedingte Reaktionen im Olaratumab-Arm wurden bei 12,5 % der Patienten berichtet, hauptsächlich als Schüttelfrost, Fieber oder

Atemnot. Schwere infusionsbedingte Reaktionen, inklusive eines Todesfalls, wurden für 3,1 % der Patienten berichtet und zeigten sich hauptsächlich als Kurzatmigkeit, Bewusstlosigkeit und Hypotonie. Alle schweren infusionsbedingten Reaktionen traten während oder unverzüglich nach der ersten Gabe von Olaratumab auf (Tap et al., 2016; EMA, 2016).

Muskuloskelettale Schmerzen traten im Olaratumab-Arm bei 64,1 % der Patienten und im Kontrollarm bei 24,6 % der Patienten auf. Schwere muskuloskelettale Schmerzen (Grad ≥ 3 CTCAE) wurden für 7,8 % bzw. 1,5 % berichtet. Bei der Mehrheit der Patienten wurden die Schmerzen auf die Krebserkrankung bzw. die Metastasen sowie auf vorherigen oder aktuell vorliegenden Erkrankungen zurückgeführt. Bezüglich der Kardiotoxizität wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen berichtet. Die Inzidenz von Herzrhythmusstörungen (15,6 % vs. 15,4 %) sowie von auftretenden kardialen Funktionsstörungen während der Behandlungszeit (7,8 % vs. 6,2 %) war zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Tap et al., 2016).

Die Phase-III-Studie ANNOUNCE (Sponsor: Eli Lilly, NCT02451943) ist eine multi-zentrische, doppelblinde, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie, in die seit 2015 460 Anthrazyklin-naive Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Weichgewebesarkom eingeschlossen wurden, die nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet waren. Die Patienten werden mit Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin bzw. mit einer Doxorubicin-Monotherapie behandelt. Der primäre Endpunkt der Studie ist die Verlängerung des OS (Moroncini et al., 2018; NIH, 2019).

Im Januar 2019 wies die EMA darauf hin, dass die ersten Ergebnisse der ANNOUNCE-Studie keinen Überlebensvorteil für Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin im Vergleich zu Doxorubicin allein zeigen. Bis zur Vorlage der vollständigen Ergebnisse der Studie empfahl die EMA, dass keine neuen Patienten eine Behandlung mit Olaratumab beginnen sollten. Basierend auf den bisher verfügbaren Informationen gab es aus Sicht der EMA keine neuen Risikosignale bezüglich der Sicherheit von Olaratumab. Das Sicherheitsprofil der beiden Studienarme wurde als vergleichbar eingestuft, da die UAE, die unter der Kombinations-therapie auftraten, vergleichbar mit denen unter der Monotherapie mit Doxorubicin waren (EMA, 2019a). Am 26.04.2019 empfahl die EMA, die Zulassung des Arzneimittels zu widerrufen. Die zwischenzeitlich abgeschlossene Bewertung der Studienergebnisse belegte, dass Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin das Gesamtüberleben der Patienten mit fortgeschrittenen Weichgewebesarkomen nicht verlängert, sodass ein Nutzen der Kombinationsbehandlung nicht besteht (EMA, 2019b). Der Widerruf der EU-Zulassung wegen fehlender therapeutischer

Wirksamkeit erfolgte am 6. Mai 2019; in Deutschland wurden Ärzte mit einem Rote-Hand-Brief informiert (Lilly, 2019a).

In der ANNOUNCE-Studie betrug das mediane OR 20,4 Monate im Olaratumab-Arm vs. 19,7 Monate im Kontrollarm mit einem HR für Tod von 1,05 in der Gesamtpopulation (alle Weichgewebesarkome). In der Subpopulation der Patienten mit Leiomyosarkomen betrug das mediane OS 21,6 Monate im Olaratumab-Arm vs. 21,9 Monate im Kontrollarm mit einem HR für Tod von 0,95. Das mediane PFS betrug in der Gesamtpopulation 5,42 Monate im Olaratumab-Arm vs. 6,77 Monate im Kontrollarm (HR für Progression 1,23, $p = 0,042$). In Deutschland wurden Ärzte mit einem Rote-Hand-Brief darüber informiert (Eli Lilly, 2019).




Die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Lartruvo® erfolgte 2017. Durch die Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel gilt der **Zusatznutzen** als **belegt**. Am 18. Mai 2017 beschloss der G-BA, dass das Ausmaß des Zusatznutzens von Olaratumab **beträchtlich** ist. Die Entscheidung erfolgte auf der Basis der Zulassungsstudie JGDG (G-BA, 2017).

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin wurden insbesondere die Ergebnisse zum Endpunkt OS herangezogen. Die statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit von 11,8 Monaten im Median entsprach aus Sicht des G-BA einer deutlichen Verbesserung, die deshalb mit einem beträchtlichen Ausmaß bewertet wurde. Die Schadensendpunkte (Nebenwirkungen) zeigten aus Sicht des G-BA weder einen Vorteil noch einen eindeutigen Nachteil, da die Zunahme von schweren Neutropenien (Grad ≥ 3 CTCAE) unter Olaratumab in der Studie nicht mit einem verstärkten Auftreten von febrilen Neutropenien oder schweren Infektionen verbunden war. Es lagen keine Daten für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der krankheitsspezifischen Symptomatik vor. In der Gesamtschau der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten stellte der G-BA für Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin einen Zusatznutzen gegenüber der Doxorubicin-Monotherapie aufgrund der erzielten Verlängerung im OS fest (G-BA, 2017).

Der G-BA wies auf einige Limitationen der Daten hin, die die Aussagekraft der Studienergebnisse beeinflussen bzw. vermindern. Dazu zählten vor allem die geringe Stichprobengröße der Studie mit nur 133 eingeschlossenen Patienten, aber auch, dass statistische Kriterien der durchgeführten Analysen teilweise nicht adäquat *a priori* definiert wurden. Zudem bestand eine Imbalance zwischen Interventions- und Kontrollgruppe bezüglich verschiedener Patientencharakteristika. Auch wurde post hoc ein *Crossover* von Patienten mit einer Progression während oder nach der Doxorubicin-Monotherapie zu einer Olaratumab-Monotherapie erlaubt. Dies erschwerte aus Sicht des G-BA eine valide Einschätzung des Behandlungsef-

fektes von Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin zusätzlich. Aus diesen Limitationen resultierten zwar relevante Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse, deren Ausmaß jedoch nicht derart eingeschätzt wurde, als dass diese eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht erlauben würden (G-BA, 2017).

Der Beschluss wurde vom G-BA bis zum 1. Mai 2020 **befristet**, um die Vorlage der Ergebnisse der bereits laufenden Phase-3-Studie ANNOUNCE abzuwarten, die als potenziell relevant für die Nutzenbewertung eingestuft wurden (G-BA, 2017).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 erster gegen PDGFRα gerichteter Antikörper, aber 2019 Widerruf der Zulassung, bezogen auf therapeutische Wirksamkeit	 G-BA-Bewertung: beträchtlicher ZN mit befristetem Beschluss, neueste Studienergebnisse zeigen keinen Überlebensvorteil und daher keinen Nutzen	 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 et al.	atd-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	Zweifelhaftes Therapieprinzip, dessen Zulassung wegen fehlender Wirksamkeit widerrufen wurde	–	–	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Olaratumab	17 Zyklen*: 15 mg/kg KG an Tag 1, 8	34	130.838,12 €
+ Doxorubicin (nur im 1. Jahr)	8 Zyklen*: 75 mg/m ² KOF an Tag 1	8	2.515,36 €
			133.353,48 € (Folgejahr 130.838,12 €)

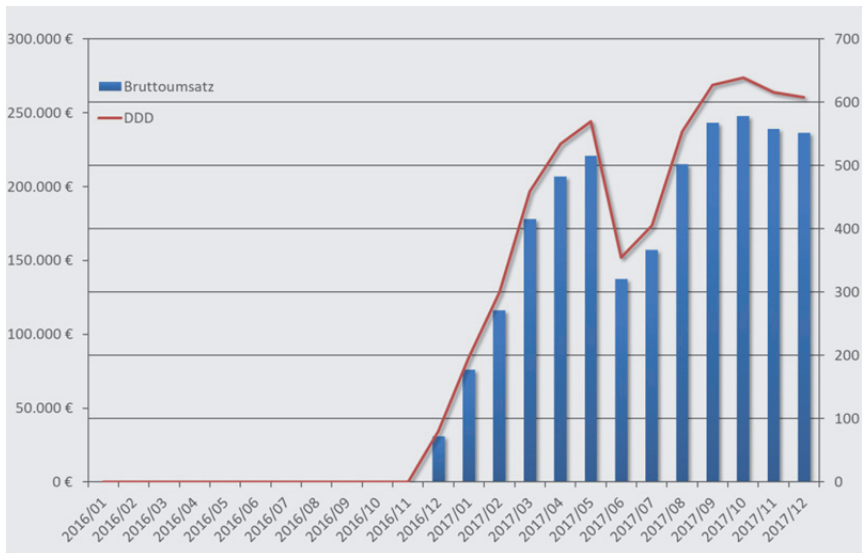
* 21-Tage-Zyklen

Versorgungsanalysen

Nach der Markteinführung von Olaratumab im Dezember 2016 stieg das Verordnungsvolumen kontinuierlich an und erreichte im Mai 2017 einen Wert von über 500 DDD pro Monat. Im Juni 2017 zeigte sich ein starker Abfall der verordneten DDD pro Monat, danach stieg das Verordnungsvolumen aber wieder steil an, vermutlich unter dem Einfluss der positiven Beschlussfassung des G-BA im Mai 2017 und der Zuerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens für das *Orphan*-Arzneimittel. Es muss dazu berücksichtigt werden, dass sich das zu behandelnde Patientenkollektiv aus einigen wenigen Patienten zusammensetzt, da es sich bei Weichgewebesarkomen um eine seltene Erkrankung handelt. 2017 wurden insgesamt weniger als 70 Patienten mit Olaratumab behandelt.

Der Erstattungsbetrag trat erst zum 15.01.2018 in Kraft, sodass die durchschnittliche Preisreduktion von etwa 17 % in diesen Daten noch nicht berücksichtigt werden konnte. Auch der Einfluss des Rote-Hand-Briefs zu Lartruvo®, mit dem im Januar 2019 darauf hingewiesen wurde, dass keine neuen Patienten Olaratumab bekommen sollen, kann anhand dieser Daten nicht beurteilt werden (Lilly, 2019b). Er dürfte aber gravierende Folgen für das Verordnungsvolumen von Olaratumab gehabt haben.

Abbildung 4.9: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Olaratumab nach Monaten (2016 – 2017)



Quellen

- atd – Arzneimitteldatenbank (2019). Olaratumab, Bewertung. Stand der Information: Juni 2019, <https://www.arznei-telegramm.de/db/01pin.php3>, letzter Zugriff: 01.05.2019.
- a-t – arznei-telegramm (2019). Kurz und bündig. 40 Millionen Euro für unwirksames Medikament. arznei-telegramm 50: 55.
- EC – European Commission (2015). Durchführungsbeschluss der Kommission vom 12.02.2015 über die Ausweisung des Arzneimittels "Olaratumab" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. Stand der Information: Februar 2015. <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o1447.htm>, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- EMA – European Medicines Agency (2015). Public summary of opinion on orphan designation. Olaratumab for the treatment of soft tissue sarcoma. Stand der Information: März 2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/15/1447-public-summary-opinion-orphan-designation-olaratumab-treatment-soft-tissue-sarcoma_en.pdf, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- EMA – European Medicines Agency (2016). Assessment report Lartruvo. Stand der Information: September 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lartruvo-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- EMA – European Medicines Agency (2019a). No new patients should start treatment with Lartruvo after study shows cancer medicine does not prolong life. Stand der Information: Januar 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/news/no-new-patients-should-start-treatment-lartruvo-after-study-shows-cancer-medicine-does-not-prolong>, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- EMA – European Medicines Agency (2019b). EMA recommends withdrawal of marketing authorisation for cancer medicine Lartruvo. Stand der Information: April 2019. https://www.ema.europa.eu/documents/referral/lartruvo-article-20-referral-ema-recommends-withdrawal-marketing-authorisation-cancer-medicine_en.pdf, letzter Zugriff: 01.05.2019.
- Fachinformation Lartruvo® (2019). Lartruvo®. Stand der Information: Januar 2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2017). Neue Arzneimittel 2016. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) (2017). Arzneiverordnungs-Report 2017. Berlin, Heidelberg. Springer: 55-135.
- FDA – Food and Drug Administration (2019). Olaratumab (LARTRUVO). Stand der Information: Januar 2019. <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm526087.htm>, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung des Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Olaratumab. Stand der Information: Mai 2017. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4391/2017-05-18_AM-RL-XII_Olaratumab_D-265-TrG.pdf, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- Lauer-Fischer (2019). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online, Stand der Information: Februar 2019. <http://www2.lauerfischer.de/produkte/lauer-taxe/webapo-infosystem/>, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- Lilly Deutschland (2019a). Rote-Hand-Brief zu Lartruvo®. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2019/20190507.pdf>, letzter Zugriff: 07.05.2019.
- Lilly Deutschland (2019b). Rote-Hand-Brief zu Lartruvo®. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/20190128.pdf>, letzter Zugriff: 07.05.2019.
- Moroncini G, Maccaroni E, Fiordoliva I, Pelli C, Gabrielli A, Berardi R (2018). Developments in the management of advanced soft-tissue sarcoma - olaratumab in context. Onco Targets Ther 11: 833-842.

- NIH – U.S. National Library of Medicine (2019). A Study of Doxorubicin Plus Olaratumab (LY3012207) in Participants With Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma (ANNOUNCE). Stand der Information: Februar 2019. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02451943>, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe, Olaratumab | Lartruvo® | 86 | 2016. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/olaratumablartruvo8482862016/>, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D et al. (2016). Olaratumab and doxorubicin vs. doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet* 388 (10043): 488-497.

4.12 Opicapon

Handelsname: Ongentys®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Morbus Parkinson	Bial-Portela
ATC-Code: N04BX04	Markteinführung: Februar 2014
Darreichungsform: Hartkapseln	DDD: 50 mg O ▼

Bewertung

Opicapon wurde im Juni 2016 als dritter Hemmstoff der Cathecol-O-Methyltransferase (COMT) von der Europäischen Kommission zentral für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Parkinson-Erkrankung zugelassen, die bereits eine Kombination aus Levodopa und einem Dopa-Decarboxylase-Hemmer einnehmen und deren *End-of-dose*-Wirkungsfluktuationen nicht ausreichend auf diese Behandlung ansprechen. Opicapon hemmt den Abbau von Levodopa und erhöht so die Plasmaspiegel. Für Erwachsene ab 85 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

Opicapon wird in einer Dosis von 50 mg (entspricht zwei Hartkapseln) einmal täglich abends vor dem Schlafengehen eingenommen, mindestens eine Stunde vor oder nach der Levodopa/Dopa-Decarboxylase-Hemmer-Einnahme (EMA, 2017).

Die Zulassung beruht auf zwei pivotalen randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studien an Patientinnen und Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom und motorischen *End-of-Dose*-Fluktuationen trotz optimierter Therapie mit L-Dopa und einem Dopa-Decarboxylase-Hemmer. In beiden Studien wurde diese Medikation in stabiler Dosis weitergeführt und die Studiendauer lag bei 14 bis 15 Wochen (EMA, 2016).

An der BIPARK-1-Studie (Ferreira et al., 2016) nahmen 600 Patienten im mittleren Alter von etwa 64 Jahren teil, die seit etwa sieben bis acht Jahren an Morbus Parkinson litten und bei denen seit etwa zwei Jahren motorische Fluktuationen bestanden. Als Studienmedikation diente in den fünf Behandlungsarmen Opicapon in einer von drei Dosierungen (5 mg, 25 mg bzw. 50 mg), Placebo oder (als aktive Kontrolle) Entacapon 200 mg.

Primärer Endpunkt der Studie war die mittlere Veränderung der *off*-Zeit im Vergleich zum Ausgangswert. Dabei war Opicapon 50 mg, aber nicht die anderen Dosierungen, Placebo signifikant überlegen. Gegenüber Entacapon konnte für Opicapon 50 mg Nicht-Unterlegenheit belegt werden: Die *off*-Zeit nahm mit Opicapon 50 mg um etwa 117 Minuten ab, mit Placebo um 56 Minuten und mit Entacapon um rund 96 Minuten.

An der BIPARK-2-Studie (Lees et al., 2017) nahmen 427 Patienten im mittleren Alter von etwa 62 bis 66 Jahren teil, die seit etwa acht Jahren an Morbus Parkinson litten und bei denen seit etwa drei Jahren motorische Fluktuationen bestanden. Als Studienmedikation diente in den drei Behandlungsarmen Opicapon 25 mg, Opicapon 50 mg bzw. Placebo.










Primärer Endpunkt der Studie war die mittlere Veränderung der *off*-Zeit im Vergleich zum Ausgangswert. Nur für die Dosierung mit 50 mg zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu Placebo: Die *off*-Zeit nahm mit Opicapon 50 mg um etwa 124 Minuten und mit Placebo um etwa 65 Minuten ab.

In beiden Studien war im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachweisbar.

Zum Zeitpunkt der Zulassung beruhte der Erfahrungsumfang im Hinblick auf die Sicherheit auf der Behandlung von knapp 800 Patienten mit Parkinson-Erkrankung. In den Zulassungsstudien traten als unerwünschte Arzneimittelereignisse sehr häufig Dyskinesien auf, häufig Verstopfung, Schlafstörungen, trockener Mund, Schwindel und eine Erhöhung der Creatinphosphokinase im Blut (EMA, 2016). Die Fachinformation enthält den Hinweis, dass unter Opicapon wie bei allen dopaminergen Arzneimitteln Impulskontrollstörungen auftreten können (EMA, 2017).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die frühe Nutzenbewertung wurde die Zusatztherapie mit einem Non-Ergot-Dopaminagonisten, einem COMT-Hemmer oder einem MAO-B-Hemmer herangezogen. Basis des vom pU vorgelegten Dosiers bildete die Studie BIPARK-1, bei der die Wirksamkeit von Opicapon mit der von Entacapon verglichen wurde. Da der G-BA bereits im Rahmen eines anderen Verfahrens in der Indikation Morbus Parkinson entschieden hatte, dass eine Studiendauer von 14 bis 15 Wochen für die Nutzenbewertung in dieser Indikation nicht ausreichend ist, kam das IQWiG-Gutachten im Januar 2017 zu dem Schluss, dass keine geeigneten Daten vorliegen und ein Zusatznutzen nicht belegt ist (IQWiG, 2017a).

Nach dem Stellungnahmeverfahren entschied der G-BA, dass für einzelne Morbiditätsendpunkte die kurze Studiendauer möglicherweise doch ausreichend sein könnte und beauftragte das IQWiG daher, die Studie BIPARK-1 als Basis der Nutzenbewertung heranzuziehen. In dem ergänzenden Gutachten, veröffentlicht im März 2017, wurde festgestellt, dass sich bei den parkinsonspezifischen Endpunkten und den Nebenwirkungen keine wesentlichen Unterschiede zwischen Opicapon und Entacapon als Zusatztherapie zeigen. Ein **Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist entsprechend **nicht belegt** (IQWiG, 2017b). Dieser Einschätzung schloss sich der G-BA im März 2017 an (G-BA, 2017).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 dritter COMT-Hemmer ohne nachgewiesene therapeutische Vorteile  	 Zusatznutzen nicht belegt  	 teils günstiger, teils teurer als zVT  

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	atd-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Variante ohne besonderen Stellenwert	–	–	Schrittinnovation

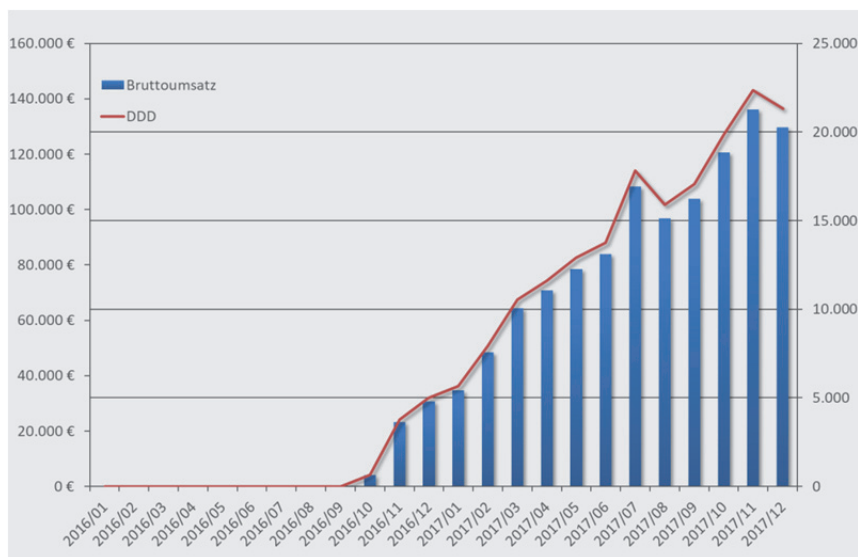
Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Opicapon	1x tgl. 50 mg	365	1.306,70 €
zVT Non-Ergot-Dopaminagonisten			
Piribedil	3x tgl. 150 – 250 mg	365	3.261,95 – 5.436,58 €
Pramipexol	3x tgl. 0,26– 3,30 mg	365	252,95 – 1.024,37 €
Pramipexol retardiert	1x tgl. 0,26 – 3,15 mg	365	168,96 – 1.505,55 €
Ropinirol	3x tgl. 3 – 24 mg	365	591,43 – 5.065,68 €
Ropinirol retardiert	1x tgl. 4 – 24 mg	365	594,21 – 3.505,17 €
Rotigotion	1x tgl. 4 – 16 mg	365	3.245,28 – 8.217,98 €
zVT COMT-Hemmer			
Entacapon	3 – 10x tgl. 600 – 2.000 mg*	365	717,44 – 2.391,48 €
zVT MAO-B-Hemmer			
Rasagilin	1x tgl. 1 mg	365	853,63 €
Safinamid	1x tgl. 50 – 100 mg	365	1.045,21 €
Selegilin	1x tgl. 5 – 10 mg	365	153,99 – 277,77 €

Versorgungsanalysen

Seit der Markteinführung im Oktober 2016 nehmen die Verordnungen von Opicapon nahezu kontinuierlich zu, dabei laufen verordnete DDD und Bruttoumsätze weitestgehend parallel. Weder die Veröffentlichung des IQWiG-Gutachtens im Januar 2017 noch der G-BA-Beschluss im März 2017 spiegeln sich in den Verordnungszahlen wider.

Abbildung 4.10: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Opicapon nach Monaten (2016 – 2017)



Quellen

atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2016). Wirkstoff: Opicapon. <https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=BGDT&ord=uaw>, letzter Zugriff: 06.03.2019.

EMA – European Medicines Agency (2016). EPAR (Public Assessment Report) Ongentys. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ongentys>, letzter Zugriff: 06.03.2019.

EMA – European Medicines Agency (2017). Fachinformation Ongentys (Stand 02.02.2017). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ongentys-epar-product-information_en.pdf, letzter Zugriff: 06.03.2019.

Ferreira JJ, Lees A, Rocha J-F, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P et al. (2016). Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet Neurology* 15(2): 154–165.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2017). Neue Arzneimittel 2016. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) (2017). *Arzneiverordnungs-Report 2017*. Berlin, Heidelberg. Springer: 55-135.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Opicapone. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/260/>, letzter Zugriff: 06.03.2019.

IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017a). [A16-61] Opicapone (Morbus Parkinson) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2016/a16-61-opicapone-morbus-parkinson-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v-7706.html>, letzter Zugriff: 06.03.2019.

IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017b). [A17-04] Opicapone (Morbus Parkinson) - Addendum zum Auftrag A16-61. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte-301/arzneimittelbewertung/2017/a17-04-opicapone-morbus-parkinson-addendum-zum-auftrag-a16-61.7795.html>, letzter Zugriff: 06.03.2019.

Lees AJ, Ferreira J, Rascol O, Poewe W, Rocha JF, McCrory M et al. (2017). Opicapone as Adjunct to Levodopa Therapy in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations. *JAMA Neurology* 74(2): 197.

PZ – Pharmazeutische Zeitung (2016). Opicapone|Ongentys|70|2016. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/opicaponeongentysr702016/>, letzter Zugriff: 06.03.2019.

4.13 Osimertinib

Handelsname: Tagrisso®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: nicht-kleinzell. Lungenkarzinom	AstraZeneca
ATC-Code: L01XE35	Markteinführung: März 2016
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 80 mg ▼

Bewertung

Osimertinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der selektiv und irreversibel epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Varianten mit aktivierenden Mutationen (EGFRm) und mit der Mutation T790M hemmt, die maßgeblich für die Resistenz gegenüber TKI verantwortlich ist. Dadurch wirkt Osimertinib antitumoral und antiproliferativ (Fachinformation Tagrisso®, 2018).

Der EGFR gehört zur sogenannten ErbB-Familie, die aus den vier eng verwandten Rezeptor-Tyrosinkinasen EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 und ErbB4 besteht (Sharma et al., 2007). Eine verstärkte Aktivierung oder Mutation dieser Tyrosinkinasen kann zu einer abnormen Stimulation intrazellulärer Signalwege mit der Folge unkontrollierter Zellproliferation und Hemmung der Apoptose führen.

Beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC), insbesondere bei der Progression der Erkrankung, spielen onkogene Treibermutationen des EGFR eine große Rolle (Bansal et al., 2016). Sie liegen bei 10 bis 15 % der NSCLC-Patienten kaukasischer Herkunft und bei etwa 40 % der Patienten asiatischer Herkunft vor. Infolge einer ligandenunabhängigen Aktivierung des Rezeptors ist das Gleichgewicht zwischen Apoptose und Proliferation gestört, wodurch Tumorwachstum und -ausbreitung begünstigt werden. Über 80 % der aktivierenden EGFR-Aberrationen sind Deletionen in Exon 19 (del19) und L858R-Punktmutationen in Exon 21 (Michels & Wolf, 2018). Bei den wesentlich selteneren EGFR-Mutationen (UC, *Uncommon Mutations*) wird zwischen TKI-sensitiven (UC I und UC II) und TKI-resistenten Mutationen (UC III, z.B. Exon 20 Insertionsmutation) unterschieden (Griesinger et al., 2018). Die ersten beim NSCLC eingesetzten TKI gegen den in den Tumorzellen verstärkt aktivierten EGFR-Signalweg waren Gefitinib, Erlotinib und Afatinib, die bei nachgewiesener aktivierender EGFR-Mutation der Chemotherapie überlegen waren (Griesinger et al., 2018). Nach initialem Ansprechen trat bei den meisten Patienten jedoch schon innerhalb eines Jahres eine Krankheitsprogression infolge einer erworbenen EGFR-TKI-Resistenz auf, die in etwa 63 % der Fälle auf einer zur Kategorie UC II zählenden T790M-Mutation beruht, bei der im Exon 20 des EGFR-Gens an Position 790 Threonin durch Methionin ausgetauscht ist. Hierdurch kommt es zu einer räumlichen Behinderung der TKI-Bindung an die ATP-Bindungsdomäne, wodurch die Inhibierung

des Rezeptors nicht mehr möglich ist und sein onkogenes Potenzial wiederhergestellt wird (Michels & Wolf, 2018). Osimertinib inhibiert auch EGFR mit einer derartigen T790M-Mutation und zeigt außerdem in vitro eine nahezu 200fach geringere Aktivität gegen den EGFR-Wildtyp als gegen die EGFR-L858R/T790M-Mutationen, wodurch im Vergleich zu den bislang zugelassenen nicht-selektiven EGFR-TKI die für diese Wirkstoffklasse typischen Nebenwirkungen, vor allem Diarrhö, Hautausschlag und trockene Haut, milder ausfallen (Bollinger et al., 2018). Da Osimertinib auch den für die Zellproliferation bedeutsamen HER2-Rezeptor antagonisiert, der auf der Oberfläche vieler Zellen exprimiert wird und dessen Blockade an den Herzmuskelzellen zu kardiotoxischen Effekten führen kann, besteht ein erhöhtes Risiko für kardiale Nebenwirkungen, insbesondere für eine Verringerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (FDA, 2017). Zudem verlängert Osimertinib das QTc-Intervall.

Osimertinib wurde im Februar 2016 durch die Europäische Kommission zugelassen für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten EGFR-T790M-mutationspositiven NSCLC (EMA, 2016). Die Zulassung erfolgte nach einem beschleunigten Verfahren, zunächst unter „besonderen Bedingungen“ (*Conditional Approval, CA*). Im April 2017, nach Vorlage von Ergebnissen aus der AURA3-Studie durch den pU, wurde diese Einschränkung aufgehoben und eine uneingeschränkte Genehmigung ausgesprochen (EMA, 2017). Am 07.07.2018 wurde die Zulassung von Osimertinib erweitert auf das Anwendungsgebiet „Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR“.

Voraussetzung für den Beginn der Behandlung mit Osimertinib ist ein positiver EGFR-Mutationsstatus, der mit einem validierten Test unter Verwendung von Tumor-DNA aus einer Gewebebiopsie oder aus Blutplasma (*Liquid Biopsy*) festgestellt wurde (Fachinformation Tagrisso®, 2018).

Die empfohlene Tagesdosis für Osimertinib beträgt 80 mg einmal täglich oral. Aufgrund individueller Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte kann eine Dosisunterbrechung und/oder -reduktion auf 40 mg einmal täglich erfolgen. Im Handel sind N1-Packungen à 30 Filmtabletten von Tagrisso® 80 mg und 40 mg, beide Stärken zum gleichen Preis. Die Behandlung wird bis zu einer Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Nebenwirkungen fortgeführt.

Da der Phase-I-Metabolismus von Osimertinib hauptsächlich über CYP3A4 und CYP3A5 erfolgt, ist die gleichzeitige Anwendung anderer starker oder mäßiger CYP3A-Induktoren (z.B. Carbamazepin, Rifampicin) zu vermeiden. Die Anwendung zusammen mit Johanniskraut ist kontraindiziert.

Die Verlängerung des QTc-Intervalls durch Osimertinib muss bei gleichzeitiger Anwendung anderer QT-Zeit-verlängernder Arzneimittel berücksichtigt werden.

Da in den klinischen Studien unter Osimertinib ein erhöhtes Risiko für eine lebensbedrohliche interstitielle Lungenerkrankung (ILD) bzw. ILD-ähnliche Nebenwirkungen, z.B. Pneumonitis, beobachtet wurde, werden entsprechende Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in der Fach- und Gebrauchsinformation aufgeführt. Gleiches gilt für die unerwünschten Effekte auf das QTc-Intervall und auf die Herzkontraktilität.

In Deutschland nahm der pU Anfang November 2016 nach dem negativen Ergebnis der ersten frühen Nutzenbewertung durch den G-BA Tagrisso® aufgrund der fehlenden Aussicht, sich mit dem GKV-Spitzenverband auf einen akzeptablen Erstattungsbetrag zu einigen, vom Markt (DAZ, 2016). Seit dem 1. November 2017 ist Tagrisso® wieder in Deutschland verfügbar, nachdem der G-BA Osimertinib im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung am 19.10.2017 einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Zweitlinie der mit einem EGFR-TKI vorbehandelten Patienten konstatiert hatte (DAZ, 2017).

In den zwei für die Zulassung relevanten kombinierten einarmigen, unverblindeten Phase-II-Studien AURAex und AURA2 (Sponsor: AstraZeneca, NCT01802632 und NCT02094261) wurde die Wirksamkeit von Osimertinib als Monotherapie an insgesamt 411 TKI-vorbehandelten NSCLC-Patienten mit nachgewiesener EGFR-T790M-Mutation, die während einer oder mehrerer vorhergehender systemischer Therapie(n) progredient waren, untersucht. Alle Patienten erhielten einmal täglich 80 mg Osimertinib bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Die Gesamtansprechrate ORR (*Objective Response Rate*) als primärer Endpunkt lag bei 66 %, die mediane Ansprechdauer DoR (*Duration of Response*) bei 12,5 Monaten und der Medianwert des progressionsfreien Überlebens PFS (*Progression-Free Survival*) bei elf Monaten (EMA, 2016).

In der im August 2014 begonnenen und für die Zulassung in der Zweitlinie herangezogenen multizentrischen, unverblindeten, 2:1-randomisierten Phase-III-Studie AURA3 (Sponsor: AstraZeneca, NCT02151981) an 419 Patienten mit EGFR-T790M-Mutation und Progression nach EGFR-TKI-Vorbehandlung wurde die Wirksamkeit von Osimertinib verglichen mit einer Platin-basierten Chemotherapie (Mok et al., 2017). Im Osimertinib-Arm erhielten 279 Patienten einmal täglich 80 mg Osimertinib; im Vergleichsarm bekamen 140 Patienten eine Kombinationschemotherapie aus entweder Cisplatin 75 mg/m² oder Carboplatin AUC5 (*Area under the curve*, Dosierung nach Zielfläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve) plus Pemetrexed 500 mg/m² an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus für maximal sechs Zyklen und optional anschließend eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed. Patienten mit bestätigter

Krankheitsprogression konnten aus dem Vergleichs- in den Interventionsarm wechseln. Primärer Endpunkt war das PFS gemäß Bewertung durch den Prüfarzt, weitere Endpunkte u.a. das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS), die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) und unerwünschte Ereignisse (UAE). Die in der Mehrzahl asiatischen Patienten waren im Mittel 62 Jahre alt, in gutem oder nur gering reduziertem Allgemeinzustand (ECOG-Performance Status 0 oder 1) und zu etwa zwei Dritteln weiblich. Fast alle hatten eine metastasierte Erkrankung, bei über einem Drittel lagen Hirnmetastasen vor. Das mediane PFS lag unter Osimertinib bei 10,1 Monaten und war 5,7 Monate länger als im Kontrollarm. In der Subgruppe der Patienten mit ZNS-Metastasen (28 % des Gesamtkollektivs) erzielte Osimertinib eine Verlängerung des PFS von 4,2 auf 8,5 Monate. Bezüglich der Gesamtüberlebenszeit ergab sich zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnittes (02.09.2016) kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen. Bei der mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und dessen lungenkrebspezifischen Ergänzungsmoduls EORTC QLQ-C13 erfassten und zum ersten Datenschnitt (15.04.2016) ausgewerteten HRQoL zeigten sich insgesamt signifikante Unterschiede zugunsten von Osimertinib. Schwere UAE im CTCAE-Grad 3/4 traten bei 23 % der Patienten unter Osimertinib auf und bei 47 % unter Chemotherapie. Häufigste UAE waren Diarrhö, Hautausschlag, trockene Haut, Nagelveränderungen und Appetitlosigkeit. Negative Wirkungen von Osimertinib gegenüber der Vergleichstherapie zeigten sich bei Diarrhö, Nagelveränderungen und Nebenwirkungen an der Haut. Bei 3,6 % der Patienten im Osimertinib-Arm trat eine interstitielle Lungenerkrankung auf, die überwiegend leichteren Grades war, in einem Fall aber zum Tod infolge Pneumonitis führte. Bei 4 % der Patienten im Osimertinib-Arm kam es zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls ohne Auftreten von Arrhythmien und bei 5 % zu einer Verringerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion.

In die ebenfalls vom pU gesponserte, noch laufende multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie FLAURA (NCT02296125), die im Februar 2015 startete und auf der die Zulassung in der Erstlinie gründet, wurden 556 unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und den EGFR-Aberrationen Exon 21 Substitutionsmutation (L858R) und Exon 19-Deletion (del 19) eingeschlossen (Soria et al., 2018). Nach 1:1-Randomisierung wurden die Patienten entweder im Osimertinib-Arm (n = 279, 80 mg einmal täglich oral) oder im Vergleichsarm (n = 277, 150 mg Erlotinib bzw. 250 mg Gefitinib einmal täglich oral) behandelt, wobei sich die Studienzentren vor der Studienteilnahme für Erlotinib oder Gefitinib entschieden und 34 % der Patienten Erlotinib und 66 % der Patienten Gefitinib erhielten. Die überwiegend in Asien rekrutierten Patienten waren im Mittel etwa 63 Jahre alt, in gutem oder nur gering reduziertem Allgemeinzustand (ECOG PS 0 oder 1), in der Mehrzahl weiblich und Nie-Raucher sowie fast alle in einem metastasierten Stadium des NSCLC. Bei etwa einem Fünf-

tel lagen zu Studienbeginn zentralnervöse Metastasen vor. Die Behandlung erfolgte, bis der Prüfarzt entschied, dass der Patient nicht mehr länger klinisch profitierte, oder bis zum Therapieabbruch, z.B. aufgrund von UAE. Bei Progress mit Nachweis einer T790M-Mutation konnten Patienten aus dem Kontrollarm unverblindet eine Folgetherapie mit Osimertinib bekommen, was zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes im Juni 2017 bei 22,4 % der Patienten der Fall war. Beim PFS als primärem Endpunkt lag der Median unter Osimertinib bei 18,9 Monaten gegenüber 10,2 Monaten unter Erlotinib/Gefitinib bei einer vergleichbaren Ansprechrate (80 % vs. 76 %). Der Median der Gesamtüberlebenszeit war zum Zeitpunkt der Auswertung im Juni 2017 in beiden Armen nicht erreicht, jedoch zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Osimertinib (HR: 0,63, 95 % KI [0,45; 0,88], $p = 0,0068$). Die Überlebensrate im Osimertinib-Arm lag nach 12 Monaten absolut um 6,6 %, nach 24 Monaten absolut um 9 % oberhalb des Kontrollarms. Bei den Endpunktkategorien Morbidität und HRQoL, die über die Skalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und des lungenkrebspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-LC13 erfasst wurden, ergaben sich, mit Ausnahme der unter Osimertinib seltener auftretenden Alopezie, keine relevanten Unterschiede. Für den Endpunkt schwere UAE im CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Osimertinib vs. Erlotinib/Gefitinib (34 % vs. 45 %), ebenso für den Endpunkt Abbruch wegen UAE. Häufiger im Osimertinib- als im Kontrollarm traten Veränderungen der QT-Zeit (11,5 % vs. 5,4 %) und Herzversagen (4,7 % vs. 2,2 %) auf. Zudem kam es bei 4,3 % der Patienten im Osimertinib-Arm versus 2,2 % im Kontrollarm zu einer interstitiellen Lungenerkrankung.

Zu Osimertinib liegen drei Nutzenbewertungsverfahren durch den G-BA vor. In der frühen Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudien AURAex/AURA2 und AURA3 mit Beschluss vom 15.09.2016 und Befristung bis zum 30.06.2017 wurde **kein Zusatznutzen** festgestellt (G-BA, 2016). Begründet wurde dies mit den fehlenden aussagekräftigen Daten (niedrige Evidenzstufe der Phase-II-Studien AURAex und AURA2, Verwendung von Daten aus historischen Vergleichen, noch keine verfügbaren Ergebnisse aus der Phase-III-Studie AURA3).

Nach Fristablauf und Einreichung von Analysen der AURA3-Studie durch den pU führte der G-BA erneut eine Nutzenbewertung durch, allerdings nur für die Subgruppe der Patienten, die mit einem EGFR-TKI vorbehandelt sind und für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt. Der G-BA kam am 19.10.2017 zu dem Ergebnis, dass bei diesen Patienten ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Osimertinib im Vergleich zur Platin-basierten Chemotherapie vorliegt (G-BA, 2017). Entgegen der Empfehlung des IQWiG, für die Nutzenbewertung nur das Drittel der Patienten der AURA3-Studie heranzuziehen, für das vor der Randomisierung eine Vergleichstherapie mit Cisplatin + Pemetrexed festgelegt

wurde, bewertete der G-BA das Gesamtkollektiv der Studie, obwohl nicht ersichtlich ist, nach welchen Kriterien die Auswahl von entweder Carboplatin oder Cisplatin als Bestandteil der Vergleichstherapie stattgefunden hat (IQWiG, 2017). Carboplatin ist nicht zur Behandlung des NSCLC zugelassen und kann nur eingesetzt werden, wenn ein erhöhtes Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen besteht. Während sich für den Endpunkt OS gegenüber dem Kontrollarm kein statistisch signifikanter Unterschied ergab, zeigten sich bezüglich der krankheitsassoziierten Symptomatik und der UAE bei vielen Endpunkten und bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei allen Endpunkten relevante Effekte zugunsten von Osimertinib. Da das Verzerrungspotential vor allem aufgrund der fehlenden Verblindung und wegen des hohen Anteils an Patienten im Vergleichsarm, die bei Progress auf Osimertinib wechselten (zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnittes waren 67 % aus dem Chemotherapie- in den Osimertinib-Arm gewechselt), als „hoch“ eingestuft wird, konnten für alle Endpunkte nur maximal Anhaltspunkte für das Ausmaß des Zusatznutzens festgestellt werden.

Die dritte Nutzenbewertung von Osimertinib erfolgte in dem seit Juli 2018 neu zugelassenen Anwendungsgebiet „Erstlinientherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen“ auf der Basis der Ergebnisse der FLAURA-Studie (G-BA, 2019). Im Gegensatz zum pU und zur Zulassung, die bei den aktivierenden EGFR-Mutationen nicht differenziert, unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen, nämlich a) Patienten mit den häufigen EGFR-Mutationen L858R und del19 und der zVT Afatinib, Erlotinib oder Gefitinib und b) Patienten mit den wesentlich selteneren anderen EGFR-Mutationen, für die er als mögliche zVT neben EGFR-TKI auch verschiedene, überwiegend Platin-basierte Chemotherapien bestimmt. Da in der FLAURA-Studie nur Patienten mit L858R oder del 19 eingeschlossen wurden, ist aufgrund fehlender Daten für die Gruppe b) kein Zusatznutzen belegt. Für die Gruppe a) sieht der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Osimertinib gegenüber Erlotinib und Gefitinib. Auch wenn die finalen Analysen zum Endpunkt Gesamtüberlebenszeit noch ausstehen, der Median aufgrund der geringen Anzahl an Todesereignissen noch nicht erreicht war und das Wechseln einer größeren Zahl von Patienten bei Progress aus dem Kontroll- in den Osimertinib-Arm den Nachweis erschwerten, zeigte sich im OS ein statistisch signifikanter Vorteil von Osimertinib. In der Endpunktkategorie Morbidität gab es hinsichtlich des Endpunktes Alopezie einen relevanten Unterschied zugunsten von Osimertinib. Bei den UAE-Endpunkten unterschiedlichen Schweregrads ergaben sich insgesamt ausschließlich positive Effekte für Osimertinib. Im Vergleich zu Erlotinib und Gefitinib führte der neue Wirkstoff zu einer deutlichen Verringerung von schweren UAE (CTCAE-Grad ≥ 3), weniger Abbrüchen wegen UAE und einem verringerten Risiko für Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes einschließlich der akneiformen Dermatitis. Die Aussage-

sicherheit für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Osimertinib wird vom G-BA als nur eingeschränkt beurteilbar bewertet – vor allem durch das hohe Verzerrungspotential infolge unterschiedlicher Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen (16 Monate im Osimertinib-Arm vs. zwölf Monate im Kontrollarm) und aufgrund der unvollständigen Auswertung erhobener Daten hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das IQWiG sieht die Aussagekraft der FLAURA-Studie zusätzlich vermindert durch die fragliche zulassungskonforme Behandlung im Vergleichsarm – nicht sichergestellte Nüchterneinnahme von Erlotinib – bei ungefähr einem Drittel dieser Patienten.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
<div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <div>EGFR-TKI der 3. Generation mit Wirksamkeit bei T790M-mutiertem EGFR</div>	<div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <div> Patienten profitieren bzgl. Ansprechen und Verträglichkeit; Unsicherheiten bzgl. schwerer pulmonaler und kardialer UAE </div>	<div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <div> 2 bis 2,6fach teurer als zVT Gefitinib, Erlotinib oder Afatinib, aber etwas günstiger als zVT Pemetrexed + Cis- bzw. Carboplatin </div>

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
B	—	—	Nothing new*	Schrittinnovation

*Bewertung der Erstzulassung durch einarmige Phase-II-Studien AURAex und AURA2

Kosten

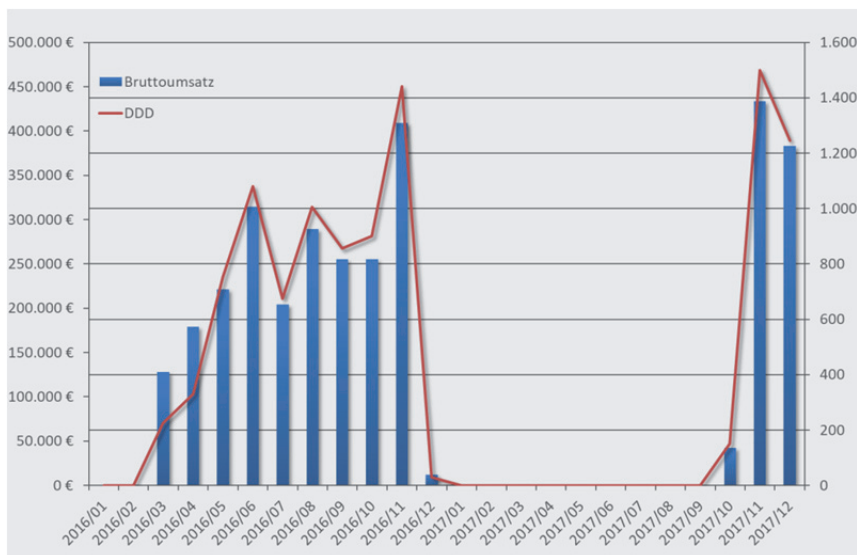
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Osimertinib	80 mg 1x tgl.	365	86.649,66 €
zVT Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19			
Afatinib	40 mg 1x tgl.	365	32.784,30 €
Erlotinib	150 mg 1x tgl.	365	35.133,32 €
Gefitinib	250 mg 1x tgl.	365	42.080,85 €
zVT Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit seltenen aktivierenden EGFR-Mutationen (außer de novo T790M-Mutationen)			
Afatinib	s.o.	s.o.	s.o.
Erlotinib	s.o.	s.o.	s.o.
Gefitinib	s.o.	s.o.	s.o.
Gemcitabin	1.000 mg/m ² KOF	39	5.788,38 €
Vinorelbin	3x pro 28-Tage-Zyklus	52	7.920,12 – 9.925,76 €
	25 – 30 mg/m ² KOF 1x wöch.		
Cisplatin in Kombination mit	75 – 100 mg/m ² KOF	17	
	1x pro 21-Tage-Zyklus		
Vinorelbin	25 – 30 mg/m ² KOF	34	7.280,25 – 9.082,76 €
	2x pro 21-Tage-Zyklus		
oder Gemcitabin	1.250 mg/m ² KOF	34	9.086,67 – 9.577,80 €
	2x pro 21-Tage-Zyklus		
oder Docetaxel	75 mg/m ² KOF	17	24.335,84 €
	1x pro 21-Tage-Zyklus		
oder Paclitaxel	175 mg/m ² KOF	17	24.078,97 €
	1x pro 21-Tage-Zyklus		
oder Pemetrexed	500 mg/m ² KOF	17	87.101,71 €
	1x pro 21-Tage-Zyklus		
Carboplatin in Kombination mit	500 mg/m ² KOF	17	
	1x pro 21-Tage-Zyklus		
Vinorelbin	25 – 30 mg/m ² KOF	34	13.683,64 – 14.995,02 €
	2x pro 21-Tage-Zyklus		
oder Gemcitabin	1.250 mg/m ² KOF	34	15.490,06 €
	2x pro 21-Tage-Zyklus		
oder Docetaxel	75 mg/m ² KOF	17	30.739,23 €
	1x pro 21-Tage-Zyklus		
oder Paclitaxel	175 mg/m ² KOF	17	30.189,96 €
	1x pro 21-Tage-Zyklus		
oder Pemetrexed	500 mg/m ² KOF	17	93.505,10 €
	1x pro 21-Tage-Zyklus		
oder nab-Paclitaxel	100 mg/m ² KOF	51	51.634,78 €
	3x pro 21-Tage-Zyklus		

Versorgungsanalysen

Mit Markteintritt im März 2016 steigen Verbrauch und Kosten von Osimertinib in den ersten vier Monaten schnell und kontinuierlich auf über 1.000 DDD an mit einem Bruttoumsatz von über 310.000 €. Sie pendeln sich in den Folgemonaten auf einem etwas niedrigeren Niveau ein, bevor der Verbrauch im November 2016

auf über 1.400 DDD entsprechend nahezu 50 behandelten Patienten anwächst mit einem Bruttoumsatz von über 400.000 €. Unmittelbar danach gibt es infolge der Marktrücknahme von Tagrisso® fast ein Jahr lang keine Verordnungen. Mit der zweiten, nun positiven Nutzenbewertung im Oktober 2017 und der unmittelbar sich anschließenden Marktwiedereinführung von Tagrisso® steigt das Verordnungsvolumen im November 2017 sofort auf fast 1.500 DDD bzw. 440.000 € und überschreitet damit noch die Höchstwerte im Vorjahr.

Abbildung 4.11: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Osimertinib nach Monaten (2016 – 2017)



Quellen

Bansal P, Osman D, Gan GN, Simon GR, Bumber Y (2016). Recent Advances in Targetable Therapeutics in Metastatic Non-Squamous NSCLC. *Frontiers in Oncology* 6: 112.

Bollinger MK, Agnew AS, Mascara GP (2018). Osimertinib: A third-generation tyrosine kinase inhibitor for treatment of epidermal growth factor receptor-mutated non-small cell lung cancer with the acquired Thr790Met mutation. *J Oncol Pharm Pract* 24(5): 379–388.

DAZ – Deutsche Apotheker Zeitung (2016). Nach negativer Nutzenbewertung: AstraZeneca nimmt Tagrisso vom Markt. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/11/02/astrazeneca-nimmt-tagrisso-vom-markt>, letzter Zugriff: 21.02.2019.

- DAZ – Deutsche Apotheker Zeitung (2017). Ab 1. November: Tagrisso kommt zurück. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2017/10/20/tagrisso-kommt-zurueck>, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- EMA – European Medicines Agency (2016). Tagrisso | European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tagrisso>, letzter Zugriff: 06.12.2019.
- Fachinformation Tagrisso® (2018). Stand der Information: August 2018. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 06.12.2018
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osimertinib - Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/224/#tab/beschluesse>, letzter Zugriff: 21.02.2019.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osimertinib (Neubewertung nach Fristablauf) - Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/286/>, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2019). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinientherapie) - Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/377/>, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H et al. (2018). Onkopedia Leitlinie NSCLC. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsccl/@guideline/html/index.html>, letzter Zugriff: 06.12.2019.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osimertinib (Neubewertung nach Fristablauf) - Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/286/#tab/nutzenbewertung>, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- Lauer-Fischer (2018). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online, Stand der Information: Dezember 2017. <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/WEBAPO-InfoSystem/WEBAPO-Infosystem.aspx>, letzter Zugriff: 04.01.2018.
- Michels S, Wolf J (2018). Therapie im Stadium IV des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms mit Treibermutation. Der Onkologe 24(12), 983–991.
- Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS et al. (2017). Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. NEJM 376(7): 629–640.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung (2016). Osimertinib|Tagrisso|86|2016 | Pharmazeutische Zeitung. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/osimertinibtagrisso862016/>, letzter Zugriff: 11.07.2019.
- Prescrire Int. (2017). Osimertinib in T790M mutation-positive lung cancer. Preliminary evaluation. Prescrire International 26(183): 147-148.
- FDA – Food and Drug Administration (2017). Approved Drugs - Osimertinib (TAGRISSE). <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm549683.html>, letzter Zugriff: 11.07.2019.
- Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA (2007). Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. Nat Rev Cancer 7 (3): 169–181.
- Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH et al. (2018). Osimertinib in Untreated EGFR - Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. NEJM 378(2): 113–125.

4.14 Palbociclib

Handelsname: Ibrance®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: HR-positiver, HER2-negativer fortgeschrittener Brustkrebs	Pfizer
ATC-Code: L01XE33	Markteinführung: Februar 2014
Darreichungsform: Hartkapseln	DDD: 94 mg O ▼

Bewertung

Palbociclib (Ibrance®) wurde im November 2016 in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant zur Behandlung von Hormonrezeptor-positivem, humanem, epidermalemem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs zentral von der Europäischen Kommission zugelassen. Der Wirkstoff inhibiert als erster Vertreter seiner Wirkstoffklasse die Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK) 4 und 6. Werden diese Kinasen gehemmt, nimmt die Proliferation der Tumorzellen ab (Fachinformation Ibrance®, 2019; Turner et al., 2017).

Die Patientinnen nehmen die Hartkapseln mit Palbociclib zyklisch ein: Die empfohlene Dosierung in den ersten drei Wochen beträgt 125 mg einmal täglich zu einer Mahlzeit, gefolgt von einer Einnahmepause von sieben Tagen (3/1 Schema; Fachinformation Ibrance®, 2019). Eine Dosisanpassung kann aufgrund von Nebenwirkungen erforderlich werden. Die Begleittherapie mit Aromatasehemmern erfolgt laut Fachinformation. Bei Fulvestrant werden zu Beginn alle zwei Wochen, nach dem ersten Behandlungsmonat einmal monatlich, 500 mg intramuskulär injiziert. Bei prä- und perimenopausalen Frauen soll die endokrine Therapie außerdem mit einem Agonisten des *Luteinizing Hormone Releasing Hormone* (LHRH, Luteinisierungshormon-Releashingormon) kombiniert werden (Fachinformation Ibrance®, 2019).

Die Zulassung von Palbociclib basiert auf zwei für die Zulassung relevanten (pivotalen) multizentrischen, doppelblinden, randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien (PALOMA-2 und -3). In beiden klinischen Studien wurden Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium eingeschlossen. Dazu gehörten sowohl lokoregionale rezidivierende Erkrankungen, die einer kurativen Therapie nicht zugänglich waren, als auch metastasierter Brustkrebs. Die Patientinnen durften zuvor noch keine Behandlung für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben und wurden im Verhältnis 2:1 der Behandlungsgruppe mit Palbociclib bzw. der Kontrollgruppe mit Placebo zugeteilt, jeweils zusätzlich zu einer endokrinen Therapie. Die Dosierung von Palbociclib erfolgte zyklisch (3/1-Schema): Drei Wochen lang erhielten die Teilnehmerinnen täglich 125 mg Palbociclib, gefolgt von einem einwöchigen behandlungsfreien Intervall (EMA, 2016).

An der Studie PALOMA-2 (Finn et al., 2016) nahmen 666 postmenopausale Frauen im mittleren Alter von 62 Jahren teil. Die Teilnehmerinnen in beiden Gruppen erhielten außer Palbociclib bzw. Placebo zusätzlich kontinuierlich täglich 2,5 mg Letrozol. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 38 Monaten betrug das progressionsfreie Überleben (PFS, primärer Endpunkt) mit Palbociclib im Median 27,6 Monate, mit Placebo 14,5 Monate (EMA, 2016; Fachinformation Ibrance®, 2019). Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant. Bisher liegen keine ausreichenden Daten für das Gesamtüberleben (sekundärer Endpunkt) vor. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit den Fragebögen EuroQOL 5 Dimensions (EQ-5D) und *Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast* (FACT-B), zeigte sich am Ende der Therapie mit beiden Messinstrumenten kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Rugo et al., 2018).

An der Studie PALOMA-3 (Cristofanilli et al., 2016) nahmen 521 Patientinnen im medianen Alter von 57 Jahren teil. Die Teilnehmerinnen in beiden Gruppen erhielten außer Palbociclib bzw. Placebo zusätzlich eine Therapie mit Fulvestrant 500 mg als intramuskuläre Injektion. Zu Beginn erfolgte die Injektion alle zwei Wochen, nach dem ersten Behandlungsmonat einmal alle vier Wochen. Prä- und perimenopausale Frauen wurden außerdem mit dem LHRH-Agonisten Goserelin behandelt.

Nach einer medianen Beobachtungszeit von neun Monaten lag das PFS (primärer Endpunkt) in der Palbociclib-Gruppe im Median bei 11,2 Monaten, in der Placebo-Gruppe im Median bei 4,6 Monaten. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (EMA, 2016). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 44,8 Monaten betrug das Gesamtüberleben in der Palbociclib-Gruppe im Median 34,9 Monate, in der Placebo-Gruppe im Median 28,0 Monate. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (Turner et al., 2018).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) wurde als sekundärer Endpunkt mithilfe verschiedener Fragebögen erfasst: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30) sowie dem begleitenden *European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Module* (EORTC QLQ BR23). Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede nur für zwei von sechs Subskalen der QLQ-C30 *Functional Scale*, für zwei von neun Subskalen der QLQ-C30 *Symptom Scale* (beide zugunsten von Palbociclib) sowie eine von vier Subskalen der QLQ BR23 *Symptom Scale* (zugunsten von Placebo) (Harbeck et al., 2016).

In den Zulassungsstudien trat als häufigstes UAE Neutropenie auf, die bei rund einem Drittel der behandelten Patientinnen eine Dosisreduktion oder vorübergehende Therapieunterbrechung notwendig machte. Außerdem kam es häufig zu

Fatigue, Infektionen, anderen Leukopenien, Übelkeit und Erbrechen, Gelenkschmerzen, Entzündungen der Mundschleimhaut, Durchfall und Haarausfall. In den meisten Fällen handelte es sich um einen leichten oder moderaten Schweregrad (CTCAE Grade 1 bzw. 2), Neutropenien und andere Leukopenien waren dagegen meist schwerwiegend (CTCAE Grade 3) (EMA, 2016; Fachinformation Ibrance®, 2019).

Die frühe Nutzenbewertung von Palbociclib wurde für vier Subgruppen von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Brustkrebs vorgenommen.

Für die endokrine Erstlinientherapie von postmenopausalen Frauen (Gruppe A1) wurden Anastrozol oder Letrozol als zVT festgelegt bzw. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind. Für die endokrine Erstlinientherapie von prä- und perimenopausalen Frauen (Gruppe A2) wurde Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion als zVT festgesetzt.










Für die Zweit- und Folgelinientherapie bei postmenopausalen Frauen mit Progression unter endokriner Therapie (Gruppe B1) gilt als zVT je nach Vorbehandlung und/oder unter bestimmten Bedingungen Tamoxifen, Anastrozol, Fulvestrant, Letrozol, Exemestan oder Everolimus in Kombination mit Exemestan. Dabei gelten Fulvestrant, Letrozol und Exemestan nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung als zVT, Everolimus/Exemestan nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression unter einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist. Für die Zweit- und Folgelinientherapie bei prä- und perimenopausalen Frauen mit Progression unter endokriner Therapie (Gruppe B2) wurde als zVT eine endokrine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Beachtung der Zulassung festgelegt.

Das IQWiG konnte in seinem ursprünglichen Gutachten für die Gruppen B1 und B2 keinen Zusatznutzen feststellen, da in den vorgelegten Daten des pU der Vergleich nicht der festgelegten zVT entsprach. Für Gruppe A2 hatte der pU gar keine Daten vorgelegt. Für die Gruppe A1 konnte das Gutachten keinen Zusatznutzen von Palbociclib gegenüber der zVT feststellen (IQWiG, 2017a). Auch eine Erweiterung des Auftrags durch den G-BA veränderte das Ergebnis nicht (IQWiG, 2017b).

Der G-BA schloss sich im Mai 2017 dem Urteil des IQWiG an (**Zusatznutzen nicht belegt**). Für die **Gruppen A1, B1 und B2** wurde der Beschluss jedoch **befristet** (G-BA, 2017).

Nach Ablauf der Befristung für die Gruppen B1 und B2 kam ein Gutachten des IQWiG erneut zu dem Ergebnis, dass die Daten im Dossier des pU nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet sind, da die zVT nicht umgesetzt wurde,

und damit ein Zusatznutzen nicht belegt ist (IQWiG, 2019). Der G-BA schloss sich trotz abweichender Einschätzung zur zVT Ende März 2019 der Einschätzung an, dass ein Zusatznutzen **nicht belegt** ist (G-BA, 2019). Die Befristung des Beschlusses zur **Gruppe A1** wurde **bis Anfang 2021** verlängert, da erst dann Daten zum Gesamtüberleben zur Verfügung stehen werden (G-BA, 2018).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weitere Therapieoption bei fortgeschrittenem Brustkrebs  	 1. Bewertung: ZN nicht belegt, Beschluss teilweise befristet. 2. Bewertung: ZN nicht belegt. Teilweise weiter befristet  	 in Erstlinientherapie teurer als zVT, in Zweit-/Folgelinientherapie teils günstiger als zVT  

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Palbociclib	125 mg 1x tgl.	273	35.640,93 €
+ Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol oder Exemestan)	1 – 25 mg 1x tgl.	365	146,22 – 376,50 €
			35.787,15 – 36.017,43 €
oder			
+ Fulvestrant	500 mg 1x mtl. (2x mtl. in Monat 1)	13 im 1. Jahr, (dann 12)	10.399,74 € (9.599,76 €) 46.040,67 € (45.240,69 €)
LHRH-Analogon als Basistherapie ¹ :			
Leuprorelin	11,25 mg 1x alle 3 Monate	4	1.897,78 €
oder			
Goserelin	3,6 mg 1x alle 28 Tage	13	2.372,33 €
zVT Postmenopausale Pat. in Erstlinientherapie			
Anastrozol	1 mg 1x tgl.	365	178,05 €
Letrozol	2,5 mg 1x tgl.	365	146,22 €
Tamoxifen	20 – 40 mg 1x tgl.	365	76,80 – 310,98 €
zVT Prä-/Perimenopausale Pat. in Erstlinientherapie			
Tamoxifen	s.o.	s.o.	
+ LHRH-Analogon	s.o.	s.o.	1.974,58 – 2.683,31 €
zVT Postmenopausale Pat. mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie			
Tamoxifen	s.o.	s.o.	s.o.
Anastrozol	s.o.	s.o.	s.o.
Fulvestrant	s.o.	s.o.	s.o.
Letrozol	s.o.	s.o.	s.o.
Exemestan	25 mg 1x tgl.	365	376,50 €
Everolimus + Exemestan	10/25 mg 1x tgl.	365	49.718,82 €
zVT Prä-/Perimenopausale Pat. mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie			
Tamoxifen	s.o.	s.o.	s.o.
Medroxyprogesteronacetat	500 mg* 1 – 2x tgl.	365	1.261,66 – 2.523,32 €
Megestrolacetat	160 mg 1x tgl.	365	5.741,33 €
Exemestan	s.o.	s.o.	s.o.
Letrozol	s.o.	s.o.	s.o.
LHRH-Analogon	s.o.	s.o.	s.o.

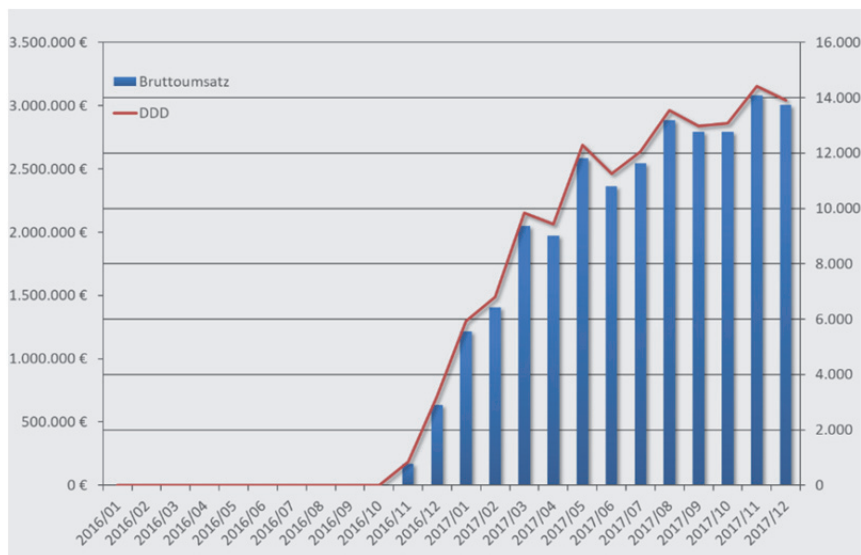
*G-BA-Therapie von 300 mg nicht im Handel

¹ nur bei prä-/perimenopausalen Patientinnen in Erstlinientherapie und bei prä-/perimenopausalen Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie

Versorgungsanalysen

Seit der Markteinführung Anfang Dezember 2016 steigt die Anzahl der verordneten Tagesdosen Palbociclib nahezu kontinuierlich an. Parallel entwickeln sich die Bruttoumsätze. Die jeweils höchsten Werte werden mit mehr als 14.000 DDD und einem Bruttoumsatz von mehr als 3 Mio. € im November 2017 erreicht. Der G-BA-Beschluss zur frühen Nutzenbewertung im Mai 2017, der für Palbociclib keinen Zusatznutzen anerkannte, schlägt sich in den Verordnungszahlen nicht nieder.

Abbildung 4.12: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Palbociclib nach Monaten (2016 – 2017)



Quellen

AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2017). Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>, letzter Zugriff: 11.07.2019.

Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F et al. (2018). 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)*. Ann Oncol 29(8): 1634-1657.

Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N et al. (2016). Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 17(4): 425-439.

- EMA – European Medicines Agency (2016). European public assessment report (EPAR) Ibrance. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ibrance>, letzter Zugriff: 11.07.2019.
- Fachinformation Ibrance (2018). Fachinformation Ibrance. Stand der Information: November 2017.
- Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K et al. (2016). Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *NEJM* 375(20): 1925-1936.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2017). Neue Arzneimittel 2016. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) (2017). *Arzneiordnungs-Report 2017*. Berlin, Heidelberg. Springer: 55-135.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Palbociclib. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/269/>, letzter Zugriff: 11.07.2019.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Palbociclib – Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer. <https://www.g-ba.de/informationen/beschuesse/3479/>, letzter Zugriff: 11.07.2019.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2019). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Palbociclib (Neubewertung nach Fristablauf – Patientenpopulation b1 und b2). <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/394/>, letzter Zugriff: 11.07.2019.
- Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, André F et al. (2016). Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* 27(6): 1047-1054.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017a). [A16-74] Palbociclib (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2016/a16-74-palbociclib-mammakarzinom-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.7749.html>, letzter Zugriff: 11.07.2019.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017b). [A17-15] Palbociclib (Mammakarzinom) - Addendum zum Auftrag A16-74. Retrieved from <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte-301/arzneimittelbewertung/2017/a17-15-palbociclib-mammakarzinom-addendum-zum-auftrag-a16-74.7908.html>, letzter Zugriff: 11.07.2019.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2019). [A18-63] Palbociclib (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2018/a18-63-palbociclib-mammakarzinom-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v-ablauf-befristung.10624.html>, letzter Zugriff: 11.07.2019.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2017). Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated hormone receptor-positive, HER-negative locally advanced or metastatic breast cancer. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta495/resources/palbociclib-with-an-aromatase-inhibitor-for-previously-untreated-hormone-receptorpositive-her2negative-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer-pdf-82605088634821>, letzter Zugriff: 11.07.2019.
- Prescrire Int. (2018). Palbociclib (ibrance®) and inoperable or metastatic breast cancer. *Prescrire International* (27) 40.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2017). Palbociclib|Ibrance|86|2016. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/palbociclibibraner862016/>, letzter Zugriff: 16.07.2019.
- RKI – Robert Koch Institut (2017). Krebs in Deutschland für 2013/2014. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Krebsregisterdaten/krebs_node.html, letzter Zugriff: 11.07.2019.

- Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martin M et al. (2018). Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol* 29(4): 888–894.
- Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN et al. (2016). Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 34(25): 3069–103.
- Turner NC, Neven P, Loibl S, Andre F (2017). Advances in the treatment of advanced oestrogen-receptor-positive breast cancer. *Lancet* 389(10087): 2403–2414.
- Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im S-A, Masuda N et al. (2018). Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *NEJM* 379(20): 1926–1936.
- Waks AG, Winer EP (2019). Breast Cancer Treatment. *JAMA* 321(3): 288.

4.15 Pitolisant

Handelsname: Wakix®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	Bioprojet Pharma
ATC-Code: N07XX11	Markteinführung: August 2016
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 18 mg O O, ▼

Bewertung

Pitolisant wurde im März 2016 zentral von der Europäischen Kommission als *Orphan*-Arzneimittel für die Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie bei Erwachsenen zugelassen. Der Wirkstoff verstärkt die Aktivität von histaminergen Neuronen im Gehirn, die eine wichtige Rolle für den Wachheitszustand spielen.

Die Dosierung erfolgt individuell, beginnend mit einer Anfangsdosis von 9 mg täglich, die je nach Ansprechen auf 4,5 mg gesenkt oder bis zu einer maximalen Tagesdosis von 36 mg erhöht werden kann. Die Filmtabletten werden morgens als Einzeldosis während des Frühstücks eingenommen (Fachinformation Wakix®, 2018).

Die Zulassung von Pitolisant beruht auf zwei pivotalen randomisiert-kontrollierten doppelblinden Studien an Erwachsenen mit Narkolepsie mit und ohne Kataplexie. In beiden dreiarmligen Studien wurde Pitolisant jeweils mit Placebo und mit Modafinil in individueller Dosierung verglichen und die Auswirkungen auf die Tagesschläfrigkeit mithilfe der *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) beurteilt.










An der HARMONY I-Studie nahmen 95 Patienten teil. Die Dosierungen lagen für Pitolisant zwischen 10 mg und 40 mg, für Modafinil zwischen 100 und 400 mg. Nach acht Wochen verbesserte Pitolisant die Tagesschläfrigkeit signifikant besser als Placebo. Allerdings konnte die Nicht-Unterlegenheit gegenüber Modafinil nicht belegt werden (Dauvilliers et al., 2013).

In der bisher nicht publizierten HARMONY Ibis-Studie nahmen 166 Patienten teil. Die Dosierungen für Pitolisant lagen zwischen 5 und 20 mg, die für Modafinil zwischen 100 und 400 mg. Nach acht Wochen ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Placebo und Pitolisant nachweisen, die Nicht-Unterlegenheit gegenüber Modafinil wurde daraufhin nicht mehr getestet (EMA, 2016).

In den Zulassungsstudien traten als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse neuropsychiatrische und gastrointestinale Beschwerden auf. Bei Narkolepsie-Patienten traten mit Pitolisant im Vergleich zu Modafinil häufiger psychiatrische

Beschwerden auf (21,9 % vs. 13,3 %), unerwünschte neurologische Effekte dagegen etwas seltener (22,8 % vs. 23,5 %) (EMA, 2016).

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. Im Januar 2017 fasste der G-BA aufgrund der methodischen Limitationen der vorgelegten Studien den Beschluss, dass der **Zusatznutzen** von Pitolisant **nicht quantifizierbar** ist (G-BA, 2017).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weitere Therapieoption bei Narkolepsie  	 ZN nicht quantifizierbar  	 keine Kostenbewertung, da <i>Orphan</i> -Arzneimittel  

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

Wie bewerten andere?

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

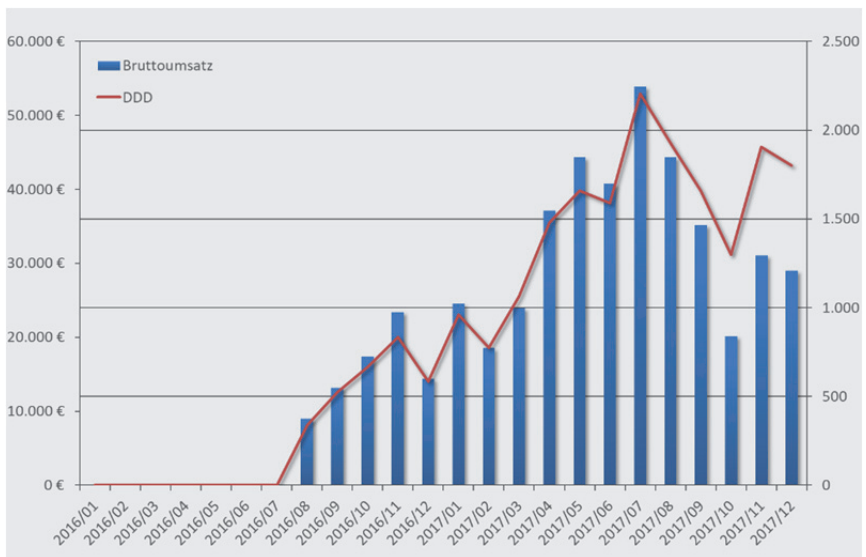
Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Pitolisant	1x tgl. 4,5 – 36 mg	365	4.901,95 – 9.803,90 €

Versorgungsanalysen

Nach der Markteinführung im August 2016 nehmen die verordneten Tagesdosen zunächst zu und erreichen im Juli 2017 im betrachteten Zeitraum den höchsten Wert von rund 2.200 DDD. Danach gehen die Zahlen zunächst bis auf rund 1.300 DDD zurück, steigen dann aber wieder leicht an. Die Veröffentlichung der frühen Nutzenbewertung im Januar 2017 spiegelt sich nicht in den Verordnungszahlen wider. Die Bruttoumsätze entwickeln sich zunächst parallel zu den verordneten DDD. Ein relativer Rückgang des Bruttoumsatzes pro DDD ist ab Oktober 2017 zu beobachten und hängt vermutlich mit dem verhandelten Erstattungsbetrag zusammen.

Abbildung 4.13: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Pitolisant nach Monaten (2016 – 2017)



Quellen

Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A et al. (2013). Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *Lancet Neurology* 12(11): 1068–1075.

EMA – European Medicines Agency (2016). European public assessment report (EPAR) Wakix. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wakix>, letzter Zugriff: 10.07.2019.

Fachinformation Wakix (2018). Fachinformation Wakix. Stand der Information: August 2018.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2017). Neue Arzneimittel 2016. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) (2017). *Arzneiverordnungs-Report 2017*. Berlin, Heidelberg. Springer: 55-135.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pitolisant. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/255/>, letzter Zugriff: 10.07.2019.

Prescrire Int. (2017). Pitolisant (Wakix) and narcolepsy. *Prescrire International* 26: 236–237.

PZ – Pharmazeutische Zeitung (2016). Pitolisant|Wakix|71|2016. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/pitolisantwakix712016/>, letzter Zugriff: 10.07.2019.

4.16 Sacubitril/Valsartan

Handelsname: Entresto®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Novartis Pharma
ATC-Code: C09DX04	Markteinführung: Januar 2016
Darreichungsform: Filmtablette	DDD: 2 DE ▼

Bewertung

Entresto® ist der erste Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI). Die Fixkombination enthält den bereits seit 1996 zugelassenen AT₁-Rezeptor-Antagonisten Valsartan und den neuen Wirkstoff Sacubitril, einen Neprilysin-Inhibitor (EMA, 2010; EMA, 2015). Es handelt sich bei Sacubitril um ein *Prodrug*, dessen aktiver Metabolit LBQ657 das Enzym Neprilysin (Neutrale Endopeptidase) hemmt. Dies führt zu einer Anreicherung von natriuretischen Peptiden, welche eine Gefäßerweiterung, verstärkte Natrium- und Harnausscheidung, erhöhte GFR und erhöhten Blutfluss in der Niere sowie eine verringerte Freisetzung von Renin und Aldosteron vermitteln. Zudem wird die Aktivität des Sympathikus vermindert und es können sich antihypertrophe und antifibrotische Effekte am Herzen zeigen (Fachinformation Entresto®, 2018).

Sacubitril/Valsartan wurde im November 2015 nach einer beschleunigten Beurteilung (AA, *accelerated assessment*) zentral durch die Europäische Kommission zugelassen zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bei erwachsenen Patienten (CHMP, 2015). Die Markteinführung in Deutschland erfolgte im Januar 2016. Sacubitril/Valsartan steht als Filmtablette in den drei Dosierungen 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg und 97 mg/103 mg zur Verfügung. Die Zieldosis liegt bei zweimal täglich 97 mg/103 mg und wird unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Wegen erhöhter Bioverfügbarkeit entsprechen hier 103 mg Valsartan 160 mg in anderen Tablettenformulierungen (Fachinformation Entresto®, 2018).

Die Zulassung von Sacubitril/Valsartan beruht auf der PARADIGM-HF-Studie (Sponsor: Novartis, NCT01035255), einer multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie. Untersucht wurde Sacubitril/Valsartan zweimal täglich 200 mg (97 mg/103 mg) versus Enalapril zweimal täglich 10 mg jeweils zusätzlich zur empfohlenen Therapie. Aufgrund zweier *run-in*-Phasen, die nacheinander zunächst mit Enalapril und anschließend mit Sacubitril/Valsartan stattfanden, schieden rund 20 % der anfänglich 10.513 Teilnehmer bereits vor der Randomisierung aus. Die Aussagekraft der Studie für Patienten im NYHA-Status IV (< 1 % der Teilnehmer) und Frauen (≈ 20 % im Sacubitril/Valsartan-Arm) ist

zudem begrenzt. Die Studie wurde nach 27 Monaten vorzeitig beendet, da bei der letzten Interimsanalyse vordefinierte Überlegenheitskriterien für Sacubitril/Valsartan erfüllt wurden. Die zu diesem Zeitpunkt eingenommenen Tagesdosen betrugen im Mittel rund 375 mg Sacubitril/Valsartan und 19 mg Enalapril, verteilt auf jeweils zwei Dosen. Der primäre Endpunkt – ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung – trat bei 21,8 % der Patienten unter Sacubitril/Valsartan ein und bei 26,5 % der Enalapril-Gruppe (HR: 0,80; 95 % KI [0,73; 0,87], $p < 0,001$). Auch bei der gesonderten Analyse der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Mortalität und der herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierung war Sacubitril/Valsartan jeweils überlegen. Subgruppenanalysen zum primären Endpunkt ergaben eine Interaktion ($p = 0,03$) bei den Schweregraden der Herzinsuffizienz. Sacubitril/Valsartan war bei Patienten im NYHA-Stadium I oder II Enalapril überlegen, bei jenen im Stadium III oder IV dagegen nicht. Deskriptiv auffällig ist eine fehlende Überlegenheit bei der westeuropäischen Studienpopulation, die rund 24 % des Gesamtkollektivs ausmachte. Die kardiovaskuläre Mortalität wurde zudem bei Diabetikern im Gegensatz zu Nichtdiabetikern durch Sacubitril/Valsartan nicht stärker gesenkt als durch Enalapril ($p < 0,05$ für die Interaktion). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde unter anderem anhand des *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) ermittelt. Nach acht Monaten hatte sich der Wert unter Sacubitril/Valsartan um $2,99 \pm 0,36$ Punkte verschlechtert, unter Enalapril um $4,63 \pm 0,36$ Punkte ($p = 0,001$). Als klinisch relevant wurden Veränderungen ab 5 Punkten definiert (McMurray et al., 2014).

Bisher fehlen *head-to-head*-Vergleiche mit Valsartan. Die derzeit laufende PARAGON-HF-Studie geht dieser Fragestellung bei Herzinsuffizienz-Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion nach. Der Abschluss der Studie ist für Mai 2019 geplant (ClinicalTrials.gov, 2019a). Weitere Informationen dazu finden sich in der Langfassung. Die voraussichtlich bis September 2019 laufende LIFE-Studie vergleicht ebenfalls Sacubitril/Valsartan gegen Valsartan. Im Fokus stehen die in der Zulassungsstudie unterrepräsentierten Patienten mit NYHA-Stadium IV (ClinicalTrials.gov, 2019b). Des Weiteren soll die Studie PERSPECTIVE klären, ob Sacubitril/Valsartan einen negativen Einfluss auf die kognitive Funktion hat (ClinicalTrials.gov, 2019c). Die FDA hat im Rahmen der Zulassung die Durchführung einer solchen klinischen Studie zum möglichen Risiko für kognitive Dysfunktionen beauftragt (FDA, 2015). Hintergrund der Untersuchung ist, dass Neprilysin an der Clearance von Beta-Amyloid aus dem Gehirn und Liquor beteiligt ist (Fachinformation Entresto®, 2018). Die Studie wird voraussichtlich im Mai 2022 abgeschlossen.

Zu den sehr häufigen UAE unter Sacubitril/Valsartan zählten bei den selektierten Patienten der PARADIGM-HF-Studie Hypotonien, Hyperkaliämien und Nierenfunktionsstörungen. Hypotonien traten unter Sacubitril/Valsartan signifikant häufiger

auf als unter Enalapril. Hyperkaliämien und Nierenfunktionsstörungen waren unter Enalapril numerisch häufiger, Angioödeme hingegen seltener.

Der G-BA bewertete den Zusatznutzen für zwei Subgruppen. Für Patienten ohne Diabetes mellitus stellte er einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Sacubitril/Valsartan gegenüber einem ACE-Hemmer (Enalapril), jeweils in Kombination mit einem Betablocker, fest. Für Patienten mit Diabetes mellitus sah der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** (G-BA, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
<div> <div></div> <div>neuer Wirkmechanismus der Neprilysin-Inhibition erweitert die vorhandenen Therapieoptionen</div> </div>	<div> <div></div> <div>Mortalitätssenkung für Patienten ohne Diabetes mellitus in stark selektiertem Kollektiv</div> </div>	<div> <div></div> <div>wesentlich teurer als zVT trotz Verhandlung eines Erstattungsbetrags</div> </div>

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	atd-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	Mittel der Reserve	Trotz insgesamt positiver Bewertung (noch) kein neuer Standard in der Herzinsuffizienztherapie	Possibly helpful	Sprunginnovation

Kosten

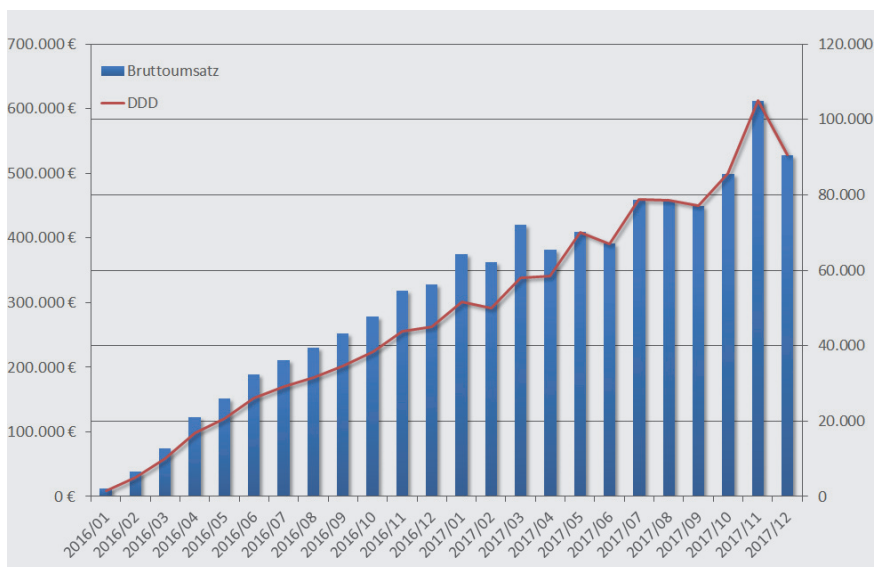
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Sacubitril/Valsartan	2x tgl. 97 mg/103 mg	365	2.063,52 €
+ Betablocker	gemäß Fachinformation		2.120,35 – 2.254,92 €
zVT			
ACE-Hemmer	gemäß Fachinformation		44,79 – 301,49 €
ACE-Hemmer	gemäß Fachinformation		
+ Betablocker			101,62 – 492,90 €

Alle Angaben beziehen sich auf die jeweilige Erhaltungsdosis. Cave: ACE-Hemmer Trandolapril und Zofenopril nur nach Myokardinfarkt zugelassen.

Versorgungsanalysen

Die Verordnungszahlen von Sacubitril/Valsartan stiegen im ersten Jahr nach der Markteinführung kontinuierlich an. Die frühe Nutzenbewertung durch den G-BA im Juni 2016 hatte keinen erkennbaren Effekt auf die Verordnungshäufigkeit. Im zweiten Jahr schwankten die Verordnungszahlen, nahmen jedoch insgesamt betrachtet auch in diesem Zeitraum stark zu. Im Dezember 2017 war die Anzahl der verordneten DDD rund doppelt so hoch wie im Dezember des Vorjahres. Im November 2017 erreichten Ab- und Umsatz mit über 105.000 DDD und knapp 612.000 € ihr Maximum. Deutlich erkennbar ist die Festsetzung eines Erstattungsbetrages im April 2017, welche zu einer Reduktion des Apothekenverkaufspreises um rund 24 % führte (Lauer-Fischer, 2018). Die Analyse eines Marktforschungsinstituts zeigt, dass Sacubitril/Valsartan sehr häufig nicht fachgerecht angewendet wird. Nur bei jedem Fünften wird die Zieldosis von zweimal 200 mg/Tag erreicht (AMB, 2019).



Abbildung 4.14: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Sacubitril/Valsartan nach Monaten (2016 – 2017)



Quellen

- AMB – Der Arzneimittelbrief (2016). Behandlung der Herzinsuffizienz: Aktuelles zu Sacubitril/Valsartan. Der Arzneimittelbrief. 50(33).
- AMB – Der Arzneimittelbrief (2019). Nicht fachgerechte Anwendung von Sacubitril/Valsartan. Der Arzneimittelbrief. 53(34).
- atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2018). Wirkstoff: Sacubitril-Natrium-Valsartan-Dinatrium. <https://www.arznei-telegramm.de/>, letzter Zugriff: 12.12.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015). Assessment report Entresto. International non-proprietary name: sacubitril/valsartan. https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/entresto-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 14.02.2019.
- ClinicalTrials.gov (2019a). Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01920711>, letzter Zugriff: 01.02.2019.
- ClinicalTrials.gov (2019b). EntrestoTM (LCZ696) In Advanced Heart Failure (LIFE Study) (HFN-LIFE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02816736>, letzter Zugriff: 13.03.2019.
- ClinicalTrials.gov (2019c). Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan on Cognitive Function in Patients With Chronic Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02884206>, letzter Zugriff: 01.02.2019.
- EMA – European Medicines Agency (2010). Diovan. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/diovan-1>, letzter Zugriff: 10.12.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2015). Entresto. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/entresto>, letzter Zugriff: 10.12.2018.
- Fachinformation Entresto® (2018). Fachinformation Entresto®. Stand der Information: Juni 2018. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 12.12.2018.
- FDA – Food and Drug Administration (2015). Approval package for Entresto. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207620Orig1s000Approv.pdf, letzter Zugriff: 30.01.2019.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sacubitril/Valsartan. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3823/2016-06-16_AM-RL-XII_Sacubitril_Valsartan_D-207_TrG.pdf, letzter Zugriff: 17.01.2019.
- Lauer-Fischer (2018). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/WEBAPO-InfoSystem/WEBAPO-Infosystem.aspx>, letzter Zugriff: 10.12.2018.
- McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. (2014). Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. The New England journal of medicine. 371(11): 993–1004.
- Prescrire Int. (2017). Sacubitril + valsartan (Entresto®) in chronic heart failure. Favourable results in highly selected patients. Prescrire International. 26(179): 33–37.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Arzneistoffe: Sacubitril/Valsartan|Entresto®|53|2016. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/sacubitrilvalsartanentrestor532016/>, letzter Zugriff: 12.12.2018.
- Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klaubert J (2017). Arzneiverordnungs-Report 2017. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.

4.17 Selexipag

Handelsname: Uptravi®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Pulmonal arterielle Hypertonie	Actelion
WHO-Funktionsklasse II bis III	
ATC-Code: C02KX09	Markteinführung: Juni 2016
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 1,8 mg O  

Bewertung

Selexipag wurde im Mai 2016 zentral durch die Europäische Kommission zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklasse II bis III zugelassen. Selexipag kann in Kombinationstherapie eingesetzt werden bei unzureichender Wirksamkeit von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten oder Phosphodiesterase (PDE)-5-Hemmern bzw. als Monotherapie, wenn diese Wirkstoffklassen nicht infrage kommen.

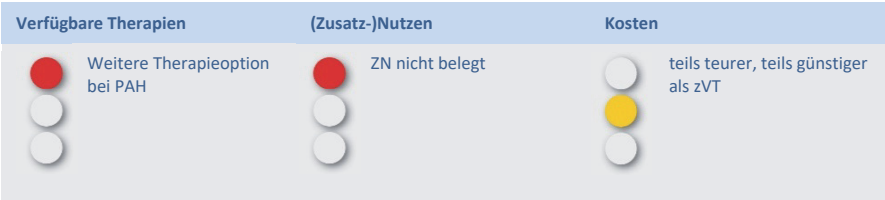
Der Wirkstoff ist ein oral wirksamer, selektiver Agonist an Prostacyclin (PGI₂)-Rezeptoren, durch deren Stimulation es zu Vasodilation der Pulmonalarterien sowie einer Hemmung von Zellproliferation und Fibrose kommt. Damit greift Selexipag in wichtige Pathomechanismen der PAH ein.

Patienten nehmen die Filmtabletten mit Selexipag morgens und abends jeweils zu einer Mahlzeit ein. Die Dosis wird je nach Verträglichkeit patientenindividuell festgelegt und bis zur höchsten verträglichen Menge auftitriert (zwischen 200 und 1.600 µg zweimal täglich). Für die Dosisfindung liegen Schulungsmaterialien für Ärzte, Apotheker und Patienten vor (EMA, 2016; Fachinformation Uptravi®, 2018).

Die Zulassung beruht auf der randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie GRIPHON, an der 1.156 Patienten mit PAH, größtenteils WHO-Funktionsklasse II oder III teilnahmen. 20,4 % aller Patienten waren ohne spezifische Begleittherapie, die übrigen erhielten einen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und/oder einen Phosphodiesterase-5-Inhibitor jeweils in stabiler Dosierung. Die Selexipag-Dosis wurde zwischen 200 und 1.600 Mikrogramm bis zur höchsten verträglichen Menge patientenindividuell auftitriert. Nach einer medianen Behandlungszeit von 64 (Placebo-Gruppe) und 71 Wochen (Selexipag-Gruppe) trat der primäre Endpunkt (Komposit aus Tod oder PAH-bedingter Komplikation) bei 27 % der Patienten in der Selexipag-Gruppe und bei 41,6 % in der Placebo-Gruppe auf. Der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Gruppen war hauptsächlich durch Fortschreiten der Erkrankung und Hospitalisierung bedingt (EMA, 2016; Sitbon et al., 2015).

In der GRIPHON-Studie traten als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse (Placebo vs. Selexipag) Kopfschmerzen (32,8 % vs. 65,2 %), Durchfall (19,1 % vs. 42,4 %), Übelkeit (18,5 % vs. 33,6 %), Kieferschmerzen (6,2 % vs. 25,7 %). Auch Erbrechen, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelschmerzen und Flush waren unter Selexipag häufiger als unter Placebo. Im Juni 2017 wurde ein Rote-Hand-Brief zu möglichen Interaktionen mit starken CYP2C8-Inhibitoren wie Gemfibrozil veröffentlicht, die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (Actelion, 2017).

Für die frühe Nutzenbewertung von Selexipag wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus festgelegt. Da in den vom pU vorgelegten Daten die zVT nicht sachgerecht umgesetzt wurde, beschloss der G-BA im Dezember 2016, dass ein Zusatznutzen von Selexipag nicht belegt ist (G-BA, 2016).



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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

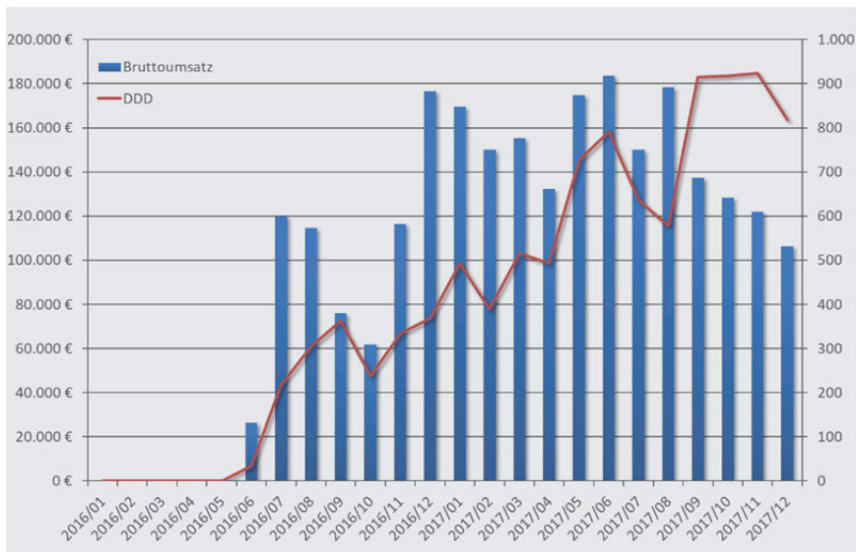
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Selexipag	2x tgl. 200 – 1.600 µg	365	38.119,99 €*
zVT			
Iloprost	6 – 9x tgl. Inhalation	365	76.321,35 – 114.482,03 €
Riociguat	3x tgl. 2,5 mg	365	33.525,44 €
Tadalafil	1x tgl. 40 mg	365	4.406,85 €
Sildenafil	3x tgl. 20 mg	365	6.204,64 €
Ambrisentan	1x tgl. 5 – 10 mg	365	45.030,42 €
Bosentan	2x tgl. 125 mg	365	19.392,45 €
Macitentan	1x tgl. 10 mg	365	26.414,44 €

*Die Kosten pro Packung sind trotz unterschiedlicher Wirkstoffmengen je Filmtablette gleich

Versorgungsanalysen

Nach Markteinführung im Juni 2016 bewegen sich die verordneten DDD zunächst auf einem relativ niedrigen Niveau, bevor sie ab Januar 2017 leicht ansteigen. Die Veröffentlichung der frühen Nutzenbewertung im Dezember 2016 spiegelt sich in den verordneten DDD nicht wider. Die höchsten Verordnungszahlen finden sich im betrachteten Zeitraum mit etwas mehr als 900 DDD im November 2017. Die Bruttoumsätze entwickeln sich zunächst weitestgehend parallel zu den verordneten DDD. Ab September 2016 sinken die Bruttoumsätze pro DDD jedoch deutlich, was vermutlich auf die Vereinbarung des Erstattungsbetrags zurückgeht. Den höchsten Wert im betrachteten Zeitraum erreichen die Bruttoumsätze mit rund 183.000 € im Juni 2017.

Abbildung 4.15: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Selexipag nach Monaten (2016 – 2017)



Quellen

Actelion (2017). Rote-Hand-Brief Selexipag vom 09.06.2017. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2019-12.html>, letzter Zugriff: 11.07.2019.

EMA – European Medicines Agency (2016). European public assessment report Upravi. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/upravi>

Fachinformation Upravi (2018). Fachinformation Upravi. Stand der Information: November 2018.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2017). Neue Arzneimittel 2016. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) (2017). Arzneiverordnungs-Report 2017. Berlin, Heidelberg. Springer: 55-135.


G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selexipag. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/241/>, letzter Zugriff: 11.07.2019.

Prescrire Int. (2017). Selexipag (Upravi *) and pulmonary arterial hypertension. Prescrire International 26: 237–238.

PZ – Pharmazeutische Zeitung (2016). Selexipag|Upravi|17|2016 |. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/selexipagupravir172016/>, letzter Zugriff: 11.07.2019.

Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N et al. (2015). Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. New England Journal of Medicine 373(26): 2522–2533.

4.18 Sofosbuvir/Velpatasvir

Handelsname: Epclusa®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Chronische Hepatitis C	Gilead
ATC-Code: J05AP55	Markteinführung: August 2016
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 1 DE O 

Bewertung

Die fixe Kombination aus Sofosbuvir und Velpatasvir wurde im Juli 2016 unter dem Handelsnamen Epclusa® zentral von der Europäischen Kommission zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (HCV) bei Erwachsenen zugelassen. Velpatasvir ist ein HCV-Inhibitor, der auf das HCV-NS5A-Protein gerichtet ist, das für die RNA-Replikation und auch den Zusammenbau von HCV-Virionen essentiell ist. Sofosbuvir ist ein bereits 2014 zugelassener pangenotypischer Inhibitor der ebenfalls für die HCV-Replikation erforderlichen RNA-Polymerase NS5B. Die Wirkstoffe greifen somit auf zwei verschiedenen Schienen in die HCV-Vermehrung ein und wirken direkt antiviral (Fachinformation Epclusa®, 2018).

Die Dosierung liegt bei einmal täglich einer Filmtablette mit 400 mg Sofosbuvir und 100 mg Velpatasvir, die unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden kann. Bei Patienten ohne Zirrhose bzw. mit kompensierter Zirrhose wird in der Regel eine Behandlung über zwölf Wochen empfohlen. Bei dekomensierter Zirrhose sowie bei Infektion mit HCV vom Genotyp (GT) 3 und kompensierter Zirrhose wird die Kombination mit Ribavirin empfohlen. Bei Patienten, bei denen zuvor eine Therapie mit einem NS5A-haltigen Regime versagt hat, kann die Kombination mit Ribavirin über einen Zeitraum von 24 Wochen erwogen werden. Für Patienten mit schwerer oder terminaler Niereninsuffizienz und für Patienten mit einer Zirrhose der Child-Pugh-Turcotte (CPT)-Klasse C liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor, ebenso wenig für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen sowie für Patienten nach einer Lebertransplantation. Epclusa® kann zahlreiche Wechselwirkungen eingehen (Fachinformation Epclusa®, 2018).

Die Zulassung beruht auf vier multizentrischen randomisiert-kontrollierten Phase-III-Studien (ASTRAL-1, ASTRAL-2, ASTRAL-3, ASTRAL-4) mit erwachsenen Patienten mit chronischer HCV-Infektion. In den Studien wurde Sofosbuvir/Velpatasvir in einer Dosis von 400 mg/100 mg einmal täglich verordnet. Primärer Endpunkt in allen Studien war das dauerhafte virologische Ansprechen zwölf Wochen nach Abschluss der Behandlung (SVR12) (EMA, 2016).

Eine der Studien (ASTRAL-1) war doppelblind angelegt, die anderen unverblindet. In den Studien ASTRAL-1 bis -3 wiesen zwischen 19 und 30 % der Teilnehmer eine

kompenzierte Zirrhose auf, der Anteil der vorbehandelten Patienten lag zwischen 15 und 32 %.

An der zweiarmligen ASTRAL-1-Studie nahmen 625 Patienten mit verschiedenen HCV-Genotypen teil. Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 5:1 der Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir oder Placebo über eine Dauer von zwölf Wochen zugeteilt. Den primären Endpunkt SVR12 erreichte kein Patient in der Placebo-Gruppe, aber 99 % der Patienten in der Sofosbuvir/Velpatasvir-Gruppe (Feld et al., 2015).

An der zweiarmligen ASTRAL-2-Studie nahmen 269 Patienten mit HCV-GT 2 teil. Sie wurden im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir oder einer Therapie mit Sofosbuvir 400 mg einmal täglich in Kombination mit Ribavirin 1.000 oder 1.200 mg pro Tag über zwölf Wochen zugeteilt. Den primären Endpunkt SVR12 erreichten in der Sofosbuvir/Velpatasvir-Gruppe 99 % der Patienten und damit statistisch signifikant mehr als 94 % mit Sofosbuvir/Ribavirin (Foster et al., 2015).

An der zweiarmligen ASTRAL-3-Studie nahmen 552 Patienten mit HCV-GT 3 teil. Sie wurden im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir über einen Zeitraum von zwölf Wochen oder einer Therapie mit Sofosbuvir 400 mg einmal täglich in Kombination mit Ribavirin 1.000 oder 1.200 mg pro Tag über 24 Wochen zugeteilt. In der Gruppe mit Sofosbuvir/Velpatasvir erreichten 95 % der Teilnehmer den primären Endpunkt und damit statistisch signifikant mehr als in der Sofosbuvir/Ribavirin-Gruppe 80 % (Foster et al., 2015).

An der dreiarmligen ASTRAL-4-Studie nahmen 267 Patienten mit verschiedenen HCV-GT mit Leberzirrhose im Stadium CPT B teil. 55 % hatten bereits zuvor eine Behandlung gegen die HCV-Infektion erhalten. Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 1:1:1 auf die Behandlungsarme verteilt: Gruppe 1 erhielt Sofosbuvir/Velpatasvir über zwölf Wochen, Gruppe 2 Sofosbuvir/Velpatasvir plus Ribavirin 1.000 oder 1.200 mg pro Tag über zwölf Wochen, Gruppe 3 Sofosbuvir/Velpatasvir für 24 Wochen. Den primären Endpunkt erreichten in Gruppe 1 83 % der Patienten, in Gruppe 2 94 % und in Gruppe 3 86 % (Curry et al., 2015).

Zum Zeitpunkt der Zulassung beruhte der Erfahrungsumfang zu unerwünschten Wirkungen auf rund 1.300 Patienten, die für mindestens zwölf Wochen Sofosbuvir/Velpatasvir erhalten hatten. In den Zulassungsstudien traten als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse Kopfschmerzen, Erschöpfung und Übelkeit auf (EMA, 2016). Nach der Zulassung wurde nach einem im Mai 2017 abgeschlossenen Risikobewertungsverfahren der EMA die Empfehlung in die Fachinformation aufgenommen, alle Patienten vor Behandlung mit direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln (DAA) auf eine Infektion mit Hepatitis B zu screenen (AkdÄ, 2017).




Im Oktober 2018 wurde ein Hinweis ergänzt, dass DAA bei Patienten mit Diabetes mellitus das Risiko für Hypoglykämien erhöhen können (AkdÄ, 2019).

Für die frühe Nutzenbewertung wurden je nach Genotyp und Zirrhose-Stadium zehn Fragestellungen identifiziert, für die jeweils die zVT festgelegt und der Zusatznutzen bewertet wurde (s. Tabelle). Das Gutachten des IQWiG kam auf der Basis der vom pU vorgelegten Daten im Oktober 2016 zu dem Ergebnis, dass bei GT2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vorliegt, bei GT3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (IQWiG, 2016). Im Laufe der Nutzenbewertung legte der pU weitere Daten für Patienten mit HIV-Koinfektion vor. Ein im Januar 2017 veröffentlichtes Addendum zum IQWiG-Gutachten konnte auf der Basis der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe jedoch keinen Zusatznutzen feststellen (IQWiG, 2017).

Der Beschluss des G-BA im Januar 2017 weicht in drei Fragestellungen von der Einschätzung des IQWiG ab. Dadurch ergibt sich für Patienten mit GT2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**, für Patienten mit GT3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** sowie für Patienten mit dekomensierter Zirrhose und GT2-6 ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** (G-BA, 2017).

Frühe Nutzenbewertung nach Genotyp und Zirrhose-Stadium

Patientengruppe	zVT	Zusatznutzen (IQWiG)	Zusatznutzen (G-BA)
GT1			
ohne Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggf. plus Ribavirin)	ZN nicht belegt	ZN nicht belegt
mit kompensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir	ZN nicht belegt	ZN nicht belegt
mit dekompensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin	ZN nicht belegt	ZN nicht belegt
GT2			
ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Sofosbuvir plus Ribavirin	Anhaltspkt. für beträchtlichen ZN (Patienten mit HIV-Koinfektion: ZN nicht belegt)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
GT3			
ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Sofosbuvir plus Ribavirin	Anhaltspunkt für nicht quantifizierb. ZN (Patienten mit HIV-Koinfektion: ZN nicht belegt)	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
GT4			
ohne Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin	ZN nicht belegt	ZN nicht belegt
mit kompensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir	ZN nicht belegt	ZN nicht belegt
GT5			
ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Peginterferon alfa und Ribavirin	ZN nicht belegt	ZN nicht belegt
GT6			
ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Peginterferon alfa und Ribavirin	ZN nicht belegt	ZN nicht belegt
GT2 – 6			
mit dekompensierter Zirrhose	Best supportive Care	ZN nicht belegt	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Velpatasvir erster pangenotypischer NSSA-Inhibitor in Kombination mit bekanntem Wirkstoff	 Anhaltspunkte für Zusatznutzen in zwei von acht Fragestellungen	 günstiger als zVT

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	atd-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
B	Mittel der Wahl in bestimmten Situationen, jedoch mit noch geringem Erfahrungs-hintergrund	Therapie der chronischen Hepatitis C ist wirksamer und einfacher geworden	Offers an advantage	Schritttinnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Sofosbuvir/Velpatasvir	400/100 mg 1x tgl.	84	29.989,95 €
oder			
+ Ribavirin*	1.000 – 1.200 mg 1x tgl.	84	1.860,73 – 2.232,87 €
			31.850,68 – 32.222,82 €
zVT Patienten ohne Zirrhose, Genotyp 1			
Ledipasvir/Sofosbuvir	90/400 mg 1x tgl.	84	44.985,00 €
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir	12,5/75/50 mg 2x tgl.	84	
+ Dasabuvir	2x tgl. 250 mg	84	52.034,73 €
zVT Patienten mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1; Patienten ohne Zirrhose, Genotyp 4; Patienten mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 4, Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 5 oder 6			
Ledipasvir/Sofosbuvir	90/400 mg 1x tgl.	84	44.985,00 €
zVT Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 2			
Sofosbuvir	400 mg 1x tgl.	84	
+ Ribavirin	1.000 – 1.200 mg 1x tgl.	84	44.907,67 €
zVT Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 3			
Sofosbuvir	400 mg 1x tgl.	168	
+ Ribavirin	1.000 – 1.200 mg 1x tgl.	168	89.815,33 – 90.559,62 €

zVT Patienten mit dekompensierter Zirrhose, Genotyp 1

Ledipasvir/Sofosbuvir	90/400 mg 1x tgl.	84	
+ Ribavirin	1.000 – 1.200 mg 1x tgl.	84	46.845,73 – 47.217,87 €

zVT Patienten mit dekompensierter Zirrhose, Genotyp 2/3/4/5 oder 6

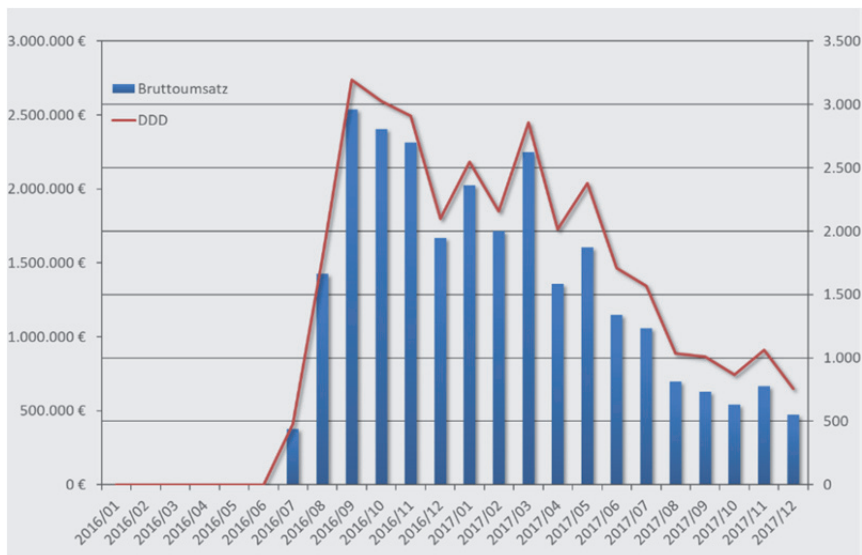
BSC	Patientenindividuell	Patientenindividuell
-----	----------------------	----------------------

* Kombination nur bei Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 3, bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose, Genotyp 1 und Patienten mit dekompensierter Zirrhose, Genotyp 2/3/4/5 oder 6

Versorgungsanalysen

Seit der Markteinführung im August 2016 nehmen die verordneten Tagesdosen rasch zu und erreichen von September bis November 2016 mit rund 3.000 DDD den höchsten Stand im betrachteten Zeitraum. Danach sinken die Verordnungszahlen leicht, erreichen im März 2017 aber fast noch einmal das vorherige Niveau. Ab April 2017 gehen die verordneten DDD deutlich zurück. Die Bruttoumsätze entwickeln sich parallel zu den verordneten Tagesdosen. Die höchsten monatlichen Umsätze mit rund 2,5 Mio. € werden im September 2016 erzielt.

Abbildung 4.16: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Sofosbuvir/Velpatasvir nach Monaten (2016 – 2017)



Quellen

- AKdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2017). Drug Safety Mail 2017-16: Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAA): EMA bestätigt die Empfehlung zum Hepatitis-B-Screening. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2017-16.html>, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- AKdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2019). Drug Safety Mail 2019-06: Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAA) zur Behandlung der Hepatitis C: Hypoglykämierisiko bei Patienten mit Diabetes mellitus. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2019-06.html>, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- AMB – Der Arzneimittelbrief (2015). Therapie der chronischen Hepatitis C ist wirksamer und einfacher geworden. AMB 49: 91.
- atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2019). Sofosbuvir + Velpatasvir. <https://www.arznei-telegramm.de/db/Okombiwkstxt.php3?&knr=&art=kombi&kombin=11465&ah=>, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- Curry MP, O’Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM et al. (2015). Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. NEJM 373(27): 2618–2628.
- EMA – European Medicines Agency (2016). EPAR (Public Assessment Report): Epclusa. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epclusa>, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- Fachinformation Epclusa (2018). Fachinformation Epclusa. Stand der Information: Dezember 2018.
- Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N et al. (2015). Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. NEJM 373(27): 2599–2607.
- Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Planko S et al. (2015). Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. NEJM 373(27): 2608–2617.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2017). Neue Arzneimittel 2016. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) (2017). Arzneiverordnungs-Report 2017. Berlin, Heidelberg. Springer: 55-135.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sofosbuvir/Velpatasvir. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/251/>, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016). [A16-48] Sofosbuvir/Velpatasvir (chronische Hepatitis C) - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2016/a16-48-sofosbuvir-velpatasvir-chronische-hepatitis-c-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.7604.html>, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017). [A16-73] Sofosbuvir/Velpatasvir (chronische Hepatitis C) - Addendum zum Auftrag A16-48. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2016/a16-73-sofosbuvir-velpatasvir-chronische-hepatitis-c-addendum-zum-auftrag-a16-48.7739.html>, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- Prescrire Int. (2018). Sofosbuvir + velpatasvir (Epclusa) in chronic hepatitis C. Prescrire International 27: 89.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung (2016). Velpatasvir [Epclusa] 83 | 2016. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/velpatasvirepclusar832016/>, letzter Zugriff: 10.07.2019.

4.19 Talimogen laherparepvec

Handelsname: Imlygic®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Melanom	Amgen Europe B.V.
ATC-Code: L01XX51	Markteinführung: Juni 2016
Darreichungsform: Injektionssuspension	DDD: 0,14 DE (entspr. 14 Mio. PFU) ▼

Bewertung

Mit Talimogen laherparepvec (kurz T-Vec, Imlygic®) erhielt am 16. Dezember 2015 das zweite Gentherapeutikum in Europa eine Zulassung (Fachinformation Imlygic®, 2018), zwei Monate nachdem die FDA der Zulassung zugestimmt hatte. Das Zulassungsverfahren folgte den regulatorischen Anforderungen für Arzneimittel der neuartigen Therapierichtungen (*Advanced Therapy Medicinal Products*, ATMP) nach EG Nr. 1394/2007, so dass sowohl der CHMP als auch der Ausschuss für neuartige Therapien (*Committee for Advanced Therapies*, CAT) am Bewertungsprozess beteiligt waren. Das Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung des nicht-resezierbaren, lokal oder entfernt metastasierten Melanoms im Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung (EMA, 2016). T-Vec ist ein gentechnologisch verändertes, abgeschwächtes Herpes-simplex-Virus Typ 1 (HSV-1), das die codierende Sequenz für den humanen Granulozyten- und Makrophagen-koloniestimulierenden Faktor (GM-CSF) in sich trägt (Grigg et al., 2016; Fachinformation Imlygic®, 2018). Angenommen wird ein dualer Wirkmechanismus. Er besteht zum einen aus einer lokalen Wirkung durch Lyse der Tumorzellen. Zum anderen wird die Immunantwort durch die vermehrte Freisetzung von Tumorantigenen forciert. Die Expression von GM-CSF durch die genetische Modifikation des Virus stimuliert zusätzlich die Reifung von dendritischen Zellen und induziert die Immuninfiltration des Tumorgewebes mit CD8-Lymphozyten (Ribas et al., 2017).

Der Wirkstoff wird in Form einer Injektionssuspension in den Konzentrationen 10^6 PFU (*Plaque Forming Unit*, Plaque-bildende Einheit)/ml und 10^8 PFU/ml vertrieben. Die Lösung wird fächerförmig direkt in die Läsionen injiziert, wobei pro Behandlung maximal 4 ml verabreicht werden. Für die erste Behandlung wird die Konzentration 10^6 PFU/ml verwendet, ab der zweiten, die im Abstand von drei Wochen folgt, werden 10^8 PFU/ml verabreicht. Anschließende Behandlungen finden alle zwei Wochen statt. T-Vec ist trotz Modifikationen infektiös, sodass medizinisches Fachpersonal und enge Kontaktpersonen den direkten Kontakt mit den behandelten Läsionen oder Körperflüssigkeiten während der gesamten Behandlungszeit und bis zu 30 Tage nach der letzten Anwendung meiden sollten. Im Rahmen des Risikomanagements stellt der pU Lehrmaterialien für Ärzte und Patienten




zur Verfügung, auch ein Patientenausweis ist in der Zulassung vorgesehen (AMGEN, 2016a; AMGEN, 2016b; AMGEN, 2016c; EMA, 2016).

Hauptevidenz zum Wirksamkeitsnachweis im Zulassungsverfahren war die multizentrische, offene, 2:1-randomisierte Phase-III-Studie OPTiM (Sponsor: AMGEN, NCT00769704) (EMA, 2016; Andtbacka et al., 2015). Die Studie fokussierte die Effekte der intraläsionalen Behandlung mit T-Vec und subkutan angewendetem GM-CSF auf die Ansprechrates von Patienten mit nicht-resektablem Melanom in Stadium IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b, IM1c. Primärer Endpunkt war die dauerhafte Ansprechrates (*Durable Response Rate*, DRR), definiert als der Anteil der Patienten mit einem Rückgang der Tumorgroße innerhalb von zwölf Monaten um mindestens 50 % und einem Fortbestehen des Effekts über mindestens sechs Monate. Die Analyse zeigte für T-Vec mit 16,3 % (KI [12,1 %; 20,5 %], $p < 0,05$) eine vielfach höhere DRR als im Vergleichsarm mit GM-CSF, in dem der Anteil 2,1 % ([0 %; 4,5 %], $p < 0,05$) betrug. Das OS wurde als sekundärer Endpunkt erhoben und betrug 23,3 Monate in der T-Vec-Gruppe und 18,9 Monate in der GM-CSF-Gruppe. Das Ergebnis war jedoch nicht signifikant (HR: 0,79, KI [0,62; 1,00], $p = 0,0511$). Erst die nachträglich durchgeführte Subgruppenanalyse für die Stadien IIIA, IIIB und IVM1a erreichte statistische Relevanz mit $p = 0,0494$ (EMA, 2016). Der CAT äußerte Bedenken zur Wahl des Komparators GM-CSF, der bis heute keine zugelassene Behandlungsoption im Anwendungsgebiet darstellt. Es fehlten vergleichende Untersuchungen mit etablierten Therapien, was die Einstufung der beobachteten Effekte der OPTiM-Studie erschwerte. Auch die Relevanz des Endpunktes DRR wurde diskutiert. Am häufigsten wurden Müdigkeit (50,3 % vs. 36,2 %), Schüttelfrost (48,6 % vs. 8,7 %), Fieber (42,8 % vs. 8,7 %), Übelkeit (35,6 % vs. 19,7 %), grippeähnliche Symptome (30,5 % vs. 15,0 %) und Erbrechen (21,2 % vs. 9,4 %) beobachtet. Zu den häufigsten UAE Grad 3 oder 4 gehörten Cellulitis an der Einstichstelle (2,1 % vs. 0,8 %), Erbrechen (1,7 % vs. 0 %) und Müdigkeit (1,7 % vs. 0 %) (Andtbacka et al., 2015). Zur Evaluation der Effekte der Behandlung mit T-Vec fordert der europäische Beurteilungsbericht, dass weitere Studien durchgeführt werden müssen. Die Europäische Kommission knüpfte entsprechende Auflagen an die Zulassung. Dazu gehören die Durchführung einer Registerstudie sowie einer Sicherheitsstudie (*Post Authorization Safety Study*, PASS). Der pU wurde dazu verpflichtet, die Ergebnisse der multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-II-Studie (Sponsor: AMGEN, NCT20120325) (ClinicalTrials.gov, 2019) vorzulegen. Hier wird geprüft, ob die objektive Ansprechrates mit dem Ausgangswert der intratumoralen CD8+-T-Lymphozyten-Zell-dichte bei Patienten mit nicht-reseziertem Melanom im Stadium IIIB bis IVM1c, die mit T-Vec behandelt wurden, korrelieren. Auch die vorläufigen Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-II-Studie (Sponsor: AMGEN, NCT20110266) (ClinicalTrials.gov, 2018a) zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der neoadjuvanten Behandlung mit T-Vec mit chirurgischem Eingriff vs. alleinigem chirurgischem Eingriff bei resektablem Melanom im

Stadium IIIB bis IVM1a werden eingefordert. Ferner sollen auch vorläufige Resultate zur Wirksamkeit der multizentrischen Phase-III-Studie (Sponsor: AMGEN & Merck Sharp Dohme, NCT20110265) (ClinicalTrials.gov, 2018b) zur Kombination von T-Vec mit Pembrolizumab vorgelegt werden (EMA, 2016).

Die Bedeutung von T-Vec für die deutsche Versorgungssituation ist nicht eindeutig zu beurteilen, da die Anzahl der für die Therapie infrage kommenden Patienten mit etwa 400 bis 700 vergleichsweise klein ist (G-BA, 2016c). Insbesondere die Quantifizierung der Behandlungseffekte ist vor dem Hintergrund der überschaubaren Evidenz eher schwierig. Verschiedene Gremien kritisieren insbesondere das Fehlen vergleichender Studien mit etablierten Therapien des Anwendungsgebiets (G-BA, 2016c; EMA, 2016). Allerdings warnten die Experten der Arbeitsgruppe der EMA zu onkologischen Themen (*Scientific Advisory Group Oncology*, SAG-O) explizit davor, dass für Patienten Nachteile entstehen könnten, wenn ihnen die möglicherweise effektiveren Behandlungsmöglichkeiten nicht angeboten würden (EMA, 2016). Patienten mit schlechtem Gesundheitsstatus könnten hingegen eventuell profitieren: Im Rahmen der mündlichen Anhörung betonte Herr Prof. Michael Weichenthal, Vertreter der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), eine im Vergleich zur BRAF- und Checkpoint-Inhibitoren bessere Verträglichkeit, bedingt durch den überwiegend lokalen Wirkmechanismus (G-BA, 2016b). Ein Mitglied des CHMP sprach sich ausdrücklich gegen die Zulassung von T-Vec aus, da die im Zulassungsverfahren zusammengetragene Evidenz keinen Beleg für klinisch relevante Effekte ergebe. Der beobachtete Vorteil hinsichtlich des OS beruhe auf einer im Studienprotokoll nicht vorgesehenen *post-hoc* durchgeführten Subgruppenanalyse (EMA, 2016).

Der G-BA beendete am 15. Dezember 2016 das Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zu T-Vec (G-BA, 2016a). Grundlage für die Beurteilung waren die Ergebnisse der zulassungsrelevanten, randomisierten, offenen Phase-III-Studie OPTiM, die den Vergleich der Wirksamkeit von T-Vec und GM-CSF untersuchte. Der G-BA hatte Zweifel an der Eignung des Komparators GM-CSF, der nicht Teil der definierten zVT war. Somit stellte der G-BA **keinen Zusatznutzen** für T-Vec fest (G-BA, 2016c).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 neuartiger Wirkmechanismus, ausreichende Belege zur Effektrelation fehlen	 fehlende Evidenz: kein Vergleich mit etablierten Therapien oder Quantifizierung der Effekte möglich	 teilweise teurer als die zVT

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	atd-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	Umstrittenes Therapieprinzip	–	–	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Talimogen laherparepvec	max. 10⁶ PFU/ml^a bzw. 10⁸ PFU/ml^b 1x pro 14-Tage-Zyklus^c	26	39.159,12 – 156.636,48 €
zVT für nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation			
Vemurafenib	960 mg 2x tgl.	365	77.814,35 €
± Cobimetinib	60 mg an Tag 1 – 21 ^d 1x tgl.	273	75.627,76 €
Dabrafenib	2 mg 1x tgl.	365	
+ Trametinib	150 mg 2x tgl.	365	131.612,31 €
zVT für nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Wildtyp			
Pembrolizumab	2 mg/kg KG alle 3 Wochen	17	109.987,96 €
Nivolumab	240 mg alle 2 Wochen 1x tgl. oder 480 mg alle 4 Wochen 1x tgl.	26 13	80.740,40 €
zVT für vorbehandelte Patienten			
Nivolumab	s.o.	s.o.	80.740,40 €
Vemurafenib	s.o.	s.o.	77.814,35 €
± Cobimetinib	s.o.	s.o.	75.627,76 €
Dabrafenib	150 mg 2x tgl.	365	75.260,81 €
Dacarbazin	200 – 250 mg/m ² KOF an Tag 1 – 5 ^d oder 850 mg/m ² KOF an Tag 1 ^d	85 17	5.262,69 – 8.096,25 €

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
Lomustin	70 – 100 mg/m ² KOF alle 6 Wochen 1x tgl.	8	841,58 – 935,09 €
Ipilimumab	3 mg/kg KG alle 3 Wochen	4	78.466,72 €
Pembrolizumab	s.o.	s.o.	109.987,96 €
Trametinib	2 mg 1x tgl.	365	56.351,50 €
Trametinib	s.o.	s.o.	
+ Dabrafenib	s.o.	s.o.	131.612,31 €
Nivolumab	s.o.	s.o.	
+ Ipilimumab	s.o.	s.o.	144.759,20 €

^a Dosis bei Erstbehandlung

^b Dosis für Folgebehandlungen

^c Der zweite Zyklus beginnt abweichend 21 Tage nach dem ersten

^d 28-Tage-Zyklus

^e Beispielhaft für eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der jeweiligen Vorthherapie

Versorgungsanalysen

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wurde bei geringer Verordnungsprävalenz auf eine differenzierte graphische Auswertung verzichtet. Zur Markteinführung am 15. Juni 2016 war T-Vec in zwei Dosisstärken 10⁶ PFU/ml und 10⁸ PFU/ml in der deutschen Spezialitätentaxe gelistet. Der damalige Apothekenverkaufspreis beider Fertigarzneimittel betrug 2.949,97 €. Die Preisverhandlungen zum Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V wurden maßgeblich durch die Bewertung des G-BA geprägt, der T-Vec keinen Zusatznutzen zuerkannte (G-BA, 2016a). Die Umsetzung des ab 13. Mai 2017 gültigen neu formulierten § 130b Abs. 3 SGB V stellte dabei einen Streitpunkt zwischen pU und GKV-Spitzenverband dar. Der Paragraph schreibt vor, dass der Erstattungsbetrag bei einem Arzneimittel ohne Zusatznutzen nicht zu höheren Therapiekosten als eine vom G-BA definierte zVT bzw. der wirtschaftlichsten zVT führen „soll“. Letztlich legte die zuständige Schiedsstelle einen Betrag fest, der zum 15. Oktober 2017 wirksam wurde. In der Folge sank der Apothekenverkaufspreis um etwa 49 % (Preise aus Lauer-Fischer, 2019).

Quellen

AMGEN (2016a). Imlygic® Lehrmaterial für Ärzte 2016. https://www.imlygic-rm.de/x_download.php?id=639, letzter Zugriff: 20.02.2019.

AMGEN (2016b). Imlygic® Lehrmaterial für Patienten 2016. https://www.imlygic-rm.de/x_download.php?id=640, letzter Zugriff: 20.02.2019.

AMGEN (2016c). Patientenausweis Imlygic® 2016. https://www.imlygic-rm.de/x_download.php?id=638, letzter Zugriff: 20.2.2019.

- Andtbacka RHI, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda, T, Senzer N, Chesney J et al. (2015). Talmogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 33(25).
- atd – Arzneimitteldatenbank (2016). Wirkstoff: Talmogen laherparepvec. Bewertung. 2016. <https://www.arznei-telegramm.de/>, letzter Zugriff: 28.11.2018.
- ClinicalTrials.gov (2018a). Efficacy and Safety of Talmogene Laherparepvec Neoadjuvant Treatment Plus Surgery Versus Surgery Alone for Melanoma. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02211131>, letzter Zugriff: 21.02.2019.
- ClinicalTrials.gov (2018b). Pembrolizumab With or Without Talmogene Laherparepvec or Talmogene Laherparepvec Placebo in Unresected Melanoma. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02263508>, letzter Zugriff: 21.02.2019.
- ClinicalTrials.gov (2019). Single-arm Trial to Evaluate the Role of the Immune Response to Talmogene Laherparepvec in Unresected Melanoma (TVEC-325). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02366195>, letzter Zugriff: 21.02.2019.
- EMA – European Medicines Agency (2016). European Public Assessment Report: Imlygic®. https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/imlygic-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 29.11.2018.
- Fachinformation Imlygic® (2018). Fachinforamtion IMLYGIC® 106 / 108 Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung. Stand der Information: Juli 2018. <https://www.fachinfo.de/suche/imlygic>, letzter Zugriff: 29.11.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016a). Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Talmogen laherparepvec. 2016. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2799/2016-12-15_AM-RL-XII_Talimogen-laherparepvec_D-237_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 28.11.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016b). Mündlichen Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Wirkstoff Talmogen laherparepvec. 2016. https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-243/2016-10-24_Wortprotokoll_Talimogen-laherparepvec.pdf, letzter Zugriff: 19.12.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016c). Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Talmogen laherparepvec. 2016. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4103/2016-12-15_AM-RL-XII_Talimogen-laherparepvec_D-237_TrG.pdf, letzter Zugriff: 28.11.2018.
- Grigg C, Blake Z, Gartrell R, Sacher A, Taback B, Saenger Y (2016). Talmogene laherparepvec (T-Vec) for the treatment of melanoma and other cancers. *Seminars in oncology* 43(6): 2.
- Lauer-Fischer (2019). WEBAPO® Infosystem, Lauer-Taxe online. 2019. <https://webapo-info.lauer-fischer.de/Infosystem/>, letzter Zugriff: 11.07.2019.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung (2016). Arzneistoffe. Talmogen laherparepvec (Imlygic®). 2016. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/talimogen-laherparepvecimlygicr862016/>, letzter Zugriff: 28.11.2018.
- Ribas A, Dummer R, Puzanow I, VaderWalde A, Andtbacka RHI, Michelin O et al. (2017). Oncolytic Virotherapy Promotes Intratumoral T Cell Infiltration and Improves Anti-PD-1 Immunotherapy. *Cell* 170(6).
- Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (2017). *Arzneiverordnungs-Report 2017*. Berlin, Heidelberg: Springer.

4.20 Tenofoviralafenamid (TAF)

TAF, Elvitegravir, Cobicistat und Emtricitabin	
Handelsname: Genvoya®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: HIV-Infektion	Gilead Sciences
ATC-Code: J05AR18	Markteinführung: Januar 2016
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 1 Filmtablette ▼

TAF und Emtricitabin	
Handelsname: Descovy®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: HIV-Infektion	Gilead Sciences
ATC-Code: J05AR17	Markteinführung: Mai 2016
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 1 Filmtablette ▼

TAF, Emtricitabin und Rilpivirin	
Handelsname: Odefsey®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: HIV-Infektion	Gilead Sciences
ATC-Code: J05AR19	Markteinführung: Juli 2016
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 1 Filmtablette ▼

Bewertung

Tenofoviralafenamid (TAF) ist ein nukleotidischer Hemmstoff der Reversen Transkriptase (NRTI, Nukleosidischer/Nukleotidischer Reverse Transkriptase Inhibitor) des HI-Virus (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV) und zur Behandlung der HIV-Infektion europaweit zugelassen. In Deutschland ist TAF in Form verschiedener Kombinationspräparate erhältlich: als Genvoya® mit Elvitegravir, Cobicistat und Emtricitabin seit Januar 2016, als Descovy® zusammen mit Emtricitabin seit Mai 2016 und als Odefsey® mit Rilpivirin und Emtricitabin seit Juli 2016. TAF stellt eine Weiterentwicklung des bereits bekannten antiretroviralen Wirkstoffs Tenofovir-disoproxil (TDF) dar. Beide sind *Prodrugs* von Tenofovir, das nach intrazellulärer Phosphorylierung als Antimetabolit ins virale Erbgut eingebaut wird und die Synthese neuer Viren verhindert (Ray et al., 2016). Aufgrund seiner höheren Esterstabilität unterliegt TAF einer anderen Pharmakokinetik als TDF und wird deutlich niedriger dosiert als sein Vorgänger.

Die HIV-Infektion wird üblicherweise mit drei verschiedenen Wirkstoffen therapiert, wobei zwei NRTI als *backbone* des Therapieregimes mit einem dritten Partner aus einer anderen Gruppe, z.B. einem Integraseinhibitor oder einem Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI), kombiniert werden.

Die drei Kombinationspräparate mit TAF dürfen nur bei Erwachsenen oder Jugendlichen ab einem Alter von zwölf Jahren und mindestens 35 kg KG angewendet werden. Lediglich Genvoya® darf im Einzelfall bereits Kindern ab einem Alter von sechs Jahren und mindestens 25 kg KG verabreicht werden, sofern andere Arzneimittel zur Behandlung ungeeignet sind. Descovy® als reines *backbone* aus TAF/Emtricitabin muss mit einem weiteren antiretroviral wirksamen Arzneimittel kombiniert werden. Da in Abhängigkeit von der Art des dritten Wirkstoffs die Dosierung von TAF anzupassen ist, existieren zwei Descovy®-Präparate mit entweder 10 mg oder 25 mg TAF und 200 mg Emtricitabin. Die Einnahme der Filmtabletten erfolgt einmal täglich zur gleichen Uhrzeit. Die Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit ist erforderlich, falls das Arzneimittel mehr als nur zwei Wirkstoffe enthält. Odefsey® darf ebenso wie andere Rilpivirin-haltige Arzneimittel nur angewendet werden, wenn die Viruslast bei Therapiebeginn den Wert von 100.000 Kopien/ml nicht überschreitet. Eventuell vorliegende Resistenzen gegen einzelne Wirkstoffe sind vor Therapiebeginn zu berücksichtigen (Fachinformation Descovy®, 2017; Fachinformation Genvoya®, 2017; Fachinformation Odefsey®, 2018).

Die Zulassung von TAF in Form unterschiedlicher Kombinationsarzneimittel basiert auf mehreren klinischen Studien, die alle herstellerfinanziert durchgeführt worden sind. Insbesondere die multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten und aktiv kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudien GS-US-292-0104 und -0111 (Sponsor: Gilead Sciences) sind von Interesse, da hier TAF direkt gegenüber einer Kontrollgruppe getestet wurde, die stattdessen TDF bekam, während die übrigen drei Bestandteile der antiretroviralen Therapie identisch waren. Das Ergebnis dieser Studien an 1.744 therapie-naiven Erwachsenen, deren primärer Endpunkt das virologische Ansprechen nach einer Anwendungsdauer von 48 Wochen war, ist die Demonstration der Nicht-Unterlegenheit (92 % vs. 90 % in der Kontrollgruppe). Eine Überlegenheit der neuen Substanz ist nicht belegt (Sax et al., 2015).

Der G-BA sieht für keine der Patientengruppen Vorteile in der Anwendung der neuen Arzneimittel. Alle drei TAF-haltigen Arzneimittel weisen nach Auffassung der Behörde **keinen Zusatznutzen** auf. Insbesondere durch die mangelnde Umsetzung der zVT in den klinischen Studien sei eine Bewertung nur auf relativ geringer Datenlage möglich. Die Studien, die als Komparator eine Kombination aus Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und TDF enthalten, sind nach Auffassung des G-BA nicht geeignet, einen Zusatznutzen abzuleiten, da therapie-naiven Erwachsenen in der vollständigen zVT auch Efavirenz, Rilpivirin oder Dolutegravir hätte angeboten werden müssen. Es sei nicht ausreichend, TDF gegen TAF auszutauschen und daraus einen etwaigen Zusatznutzen abzuleiten (G-BA, 2016a; G-BA, 2016b; G-BA, 2017).

TAF mit Elvitegravir, Cobicistat und Emtricitabin

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
<div><div></div><div></div><div></div></div> <div>weiterer NRTI zur Behandlung von HIV-Infektionen</div>	<div><div></div><div></div><div></div></div> <div>für keine TAF-Kombination belegt</div>	<div><div></div><div></div><div></div></div> <div>u.U. teurer als zVT, die teilweise generisch erhältlich ist</div>

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

TAF mit Emtricitabin

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
<div><div></div><div></div><div></div></div> <div>weiterer NRTI zur Behandlung von HIV-Infektionen</div>	<div><div></div><div></div><div></div></div> <div>für keine TAF-Kombination belegt</div>	<div><div></div><div></div><div></div></div> <div>teurer als zVT</div>

TAF mit Emtricitabin und Rilpivirin

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
<div><div></div><div></div><div></div></div> <div>weiterer NRTI zur Behandlung von HIV-Infektionen</div>	<div><div></div><div></div><div></div></div> <div>für keine TAF-Kombination belegt</div>	<div><div></div><div></div><div></div></div> <div>u.U. teurer als zVT, die teilweise generisch erhältlich ist</div>

Wie bewerten andere?

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

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertende TAF-haltige Arzneimittel			
a) Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/TAF und	150/150/200/10 mg 1x tgl.	365	13.950,30 €
b) Emtricitabin/Rilpivirin/TAF¹ und	200/25/25 mg 1x tgl.	365	14.293,40 €
c) Emtricitabin/TAF²	200/10 mg oder 200/25 mg 1x tgl.	365	7.821,95 €
zu a) zVT nicht vorbehandelte HIV-1 infizierte Kinder im Alter von >=6 bis <12 Jahren			
Dolutegravir	35 mg 1x tgl.	365	
+ Abacavir/Lamivudin	300/600 mg 1x tgl.	365	8.362,15 €
Dolutegravir	s.o.	s.o.	
+ Abacavir	300 mg 2x tgl.	365	
+ Emtricitabin	200 mg 1x tgl.	365	14.099,95 €
Atazanavir	200 mg 1x tgl.	365	
+ Ritonavir	100 mg 1x tgl.	365	
+ Abacavir	s.o.	s.o.	
+ Lamivudin	300 mg 1x tgl.	365	12.858,95 €
Atazanavir	s.o.	s.o.	
+ Ritonavir	s.o.	s.o.	
+ Abacavir	s.o.	s.o.	
+ Emtricitabin	s.o.	s.o.	13.990,45 €
zu a) zVT vorbehandelte HIV-1 infizierte Kinder im Alter von >=6 bis <12 Jahren			
Efavirenz	350 mg 1x tgl.	365	
+ Lamivudin/Zidovudin	150/300 mg 2x tgl.	365	7.650,40 €
Raltegravir	400 mg 2x tgl.	365	
+ Abacavir	s.o.	s.o.	
+ TDF	204 mg 1x tgl.	365	20.144,35 €
zu a+b) zVT weitere Patientengruppen³			
Abacavir	s.o.	s.o.	4.241,30 €
Abacavir/Lamivudin	600/300 mg 1x tgl.	365	6.905,80 €
± Efavirenz	600 mg 1x tgl.	365	9.511,90 €
Dolutegravir	50 mg 1x tgl.	365	8.657,80 €
Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudin	50/600/300 mg 1x tgl.	365	14.326,25 €
Efavirenz	600 mg 1x tgl.	365	2.606,10 €

Efavirenz/Emtricitabin/TDF	600/200/245 mg 1x tgl.	365	8.862,20 €
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/TDF	150/150/200/245 mg 1x tgl.	365	13.950,30 €
Emtricitabin	200 mg 1x tgl.	365	3.679,20 €
Emtricitabin/TDF	200/245 mg 1x tgl.	365	609,55 €
Lamivudin	300 mg 1x tgl.	365	2.547,70 €
Maraviroc	300 mg 2x tgl.	365	13.052,40 €
Raltegravir	400 mg 2x tgl.	365	10.519,30 €
Rilpivirin/Emtricitabin/TDF	200/25/245 mg 1x tgl.	365	14.636,50 €
Rilpivirin	25 mg 1x tgl.	365	4.551,55 €
TDF	245 mg 1x tgl.	365	547,50 €
zu c) zVT			
Emtricitabin/TDF	s.o.	s.o.	s.o.
Abacavir/Lamivudin	s.o.	s.o.	s.o.

¹ zVT weitere Patientengruppen zu b)

² zVT weitere Patientengruppen zu a) und b)

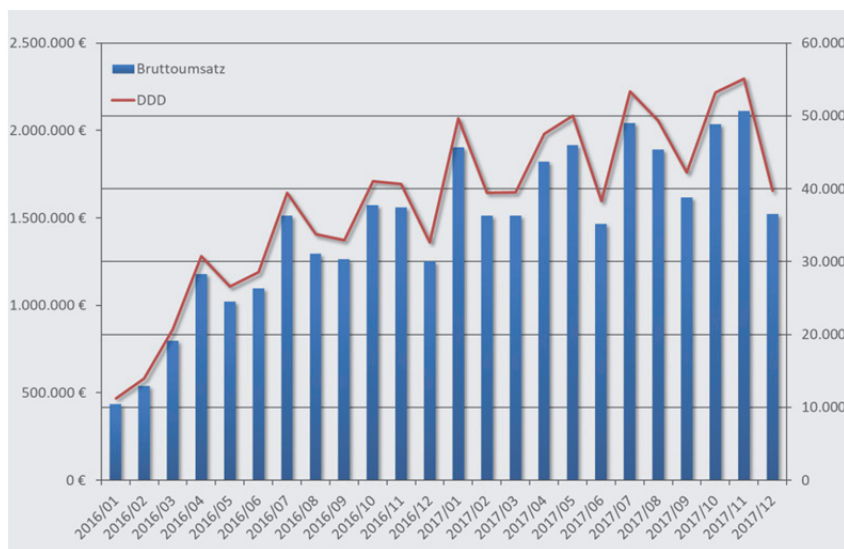
³ Der Übersichtlichkeit halber werden die Kosten, die Behandlungsdauer und der Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die Wirkstoffe der zVT nicht nach den weiteren vier Patientengruppen unterschieden, sondern zusammenfassend aufgelistet.

- nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene
- nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren
- antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene
- antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

Versorgungsanalysen

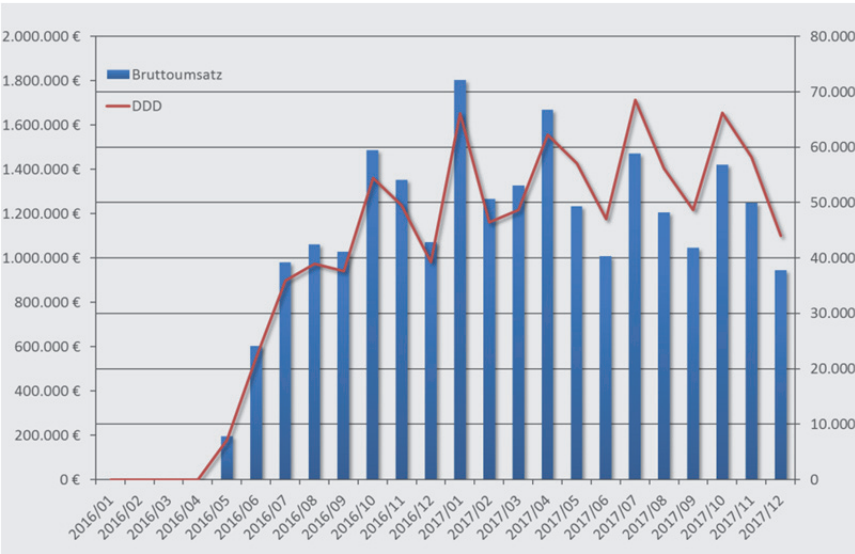
Die Viererkombination Tenofoviralfenamid/Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin wird seit ihrer Markteinführung Anfang 2016 immer häufiger verordnet. Die Anzahl an DDD lag Mitte 2016 noch bei rund 30.000 und hat sich bis Ende 2017 auf mehr als 50.000 pro Monat gesteigert. Die Kosten für das Kombinationspräparat liegen inzwischen bei rund 2.000.000 € monatlich.

Abbildung 4.17: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Tenofoviralfenamid/Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin nach Monaten (2016 – 2017)



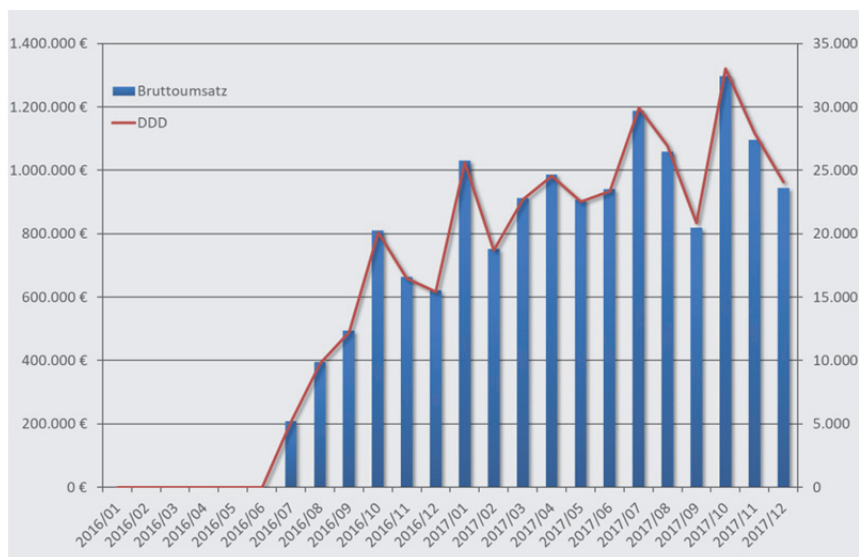
Die Kombination aus TAF und Emtricitabin konnte seit ihrer Einführung Anfang 2016 schnell Marktanteile gewinnen und lag Ende 2016 bei rund 50.000 DDD monatlich. Im Januar 2017 wurde mit 66.120 DDD ein Spitzenwert von über 1.800.000 € erreicht. Monatlich werden inzwischen regelhaft zwischen 50.000 und 70.000 DDD verschrieben.

Abbildung 4.18: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Tenofoviralafenamid/Emtricitabin nach Monaten (2016 – 2017)



Die erst seit Mitte 2016 verfügbare Kombination aus Tenofoviralfenamid/Emtricitabin/Rilpivirin verzeichnete seit ihrer Einführung große Zuwächse in der Verordnungshäufigkeit. Ende 2017 wurde der Höchstwert von 30.000 DDD pro Monat mit Kosten von etwa 1.200.000 € überschritten.

Abbildung 4.19: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Tenofoviralfenamid/Emtricitabin/Rilpivirin nach Monaten (2016 – 2017)



Quellen

Fachinformation Descovy® (2018). Fachinformation Descovy® 200 mg/10 mg/-200 mg/25 mg Filmtabletten. Stand der Information: September 2018. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021052>, letzter Zugriff: 14.02.2019

Fachinformation Genvoya® (2018). Fachinformation Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten. Stand der Information: September 2018. <https://www.fachinfo.de/pdf/020875>, letzter Zugriff: 14.02.2019

Fachinformation Odefsey® (2018). Fachinformation Odefsey® 200mg/25mg/25mg Filmtabletten. Stand der Information: November 2018. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021120>, letzter Zugriff: 14.02.2019

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2017). Neue Arzneimittel 2016. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) (2017). Arzneiverordnungs-Report 2017. Berlin, Heidelberg. Springer: 55-135.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016a). 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 – Emtricitabin/Tenofoviralfenamid. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4043/2016-11-03_AM-RL-XII_Emtricitabin_Tenofoviralfenamid_D-228_TrG.pdf, letzter Zugriff: 11.07.2019.

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016b). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralaftanamid. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3828/2016-06-16_AM-RL-XII_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralaftanamid_D-206_TrG.pdf, letzter Zugriff: 11.07.2019.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Tragende Gründe zum Beschlussentwurf 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 – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralaftanamid. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1980/2012-07-05_AM-RL-XII_Emrtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_TrG.pdf, letzter Zugriff: 11.07.2019.
- Prescrire Int. (2017). Tenofovir alafenamide + emtricitabine + elvitegravir + cobicistat (Genvoya®) and HIV. <http://english.prescrire.org/en/81/168/53083/0/NewsDetails.aspx>, letzter Zugriff: 14.02.2019
- Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJM (2016). Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. *Antiviral Res* 125: 63–70.
- Sax PE, Wohl D, Yin MT et al. (2015). Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: Two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 385(9987): 2606–2615.

4.21 Trifluridin/Tipiracil

Handelsname: Lonsurf®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Metastasiertes Kolorektal-karzinom	Servier/Taiho Oncology
ATC-Code: L01BC59	Markteinführung: August 2016
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 45 mg (bez. auf Trifluridin) ▼

Bewertung

Das Pyrimidinderivat Trifluridin war seit der Markteinführung 1975 bis Ende 2012 als Ophthalmikum (u.a. Triflumann®) mit der Indikation Herpes-Keratitis in Deutschland im Handel (atd, 2019). Als Nukleosid-Analogen wirkt es nach Einbau in die Desoxyribonukleinsäure (DNS) hemmend auf die Zellteilung. Es unterliegt einem hohen *First-Pass*-Effekt und wird rasch durch das Enzym Thymidin-Phosphorylase (TPase) abgebaut. In Kombination mit dem TPase-Inhibitor Tipiracil steht es seit August 2016 im molaren Verhältnis 1 zu 0,5 als orales Zytostatikum zur Verfügung.

Die Zulassung durch die europäische Kommission erfolgte im April 2016 für erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mKRR), die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder hierfür nicht geeignet sind, d.h. mit Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-, Anti-VEGF- bzw. Anti-EGFR-haltigen Arzneimitteln (CHMP, 2016a).

Die Kombination Trifluridin/Tipiracil liegt als Filmtablette mit 15 bzw. 20 mg bezogen auf Trifluridin vor. Das Dosierungsregime gestaltet sich komplex, da je Quadratmeter Körperoberfläche (KOF) jeweils 35 mg Trifluridin an den Tagen 1 bis 5 sowie 8 bis 12 des 28-Tage-Zyklus bis eine Stunde nach Frühstück sowie Abendsessen gegeben werden, und zwar solange, bis eine Tumorprogression oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Durch Blutbildkontrollen vor jedem neuen Zyklus und ggf. nachfolgender Dosisreduktion (30/25/20 mg/m² KOF) kann das Auftreten von UAW reduziert werden. Präklinische Daten weisen auf eine Genotoxizität hin, sodass vor Therapiebeginn ein Schwangerschaftstest sowie währenddessen eine sichere Barrieremethode zur Empfängnisverhütung obligat ist (EMA, 2016).

Die Zulassung der Kombination beruht maßgeblich auf der internationalen, multi-zentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten, 2:1-randomisierten Phase-III-Studie RECOURSE (Sponsor: Taiho Oncology, NCT01607957), welche die Gaben von 35 mg/m² KOF Trifluridin/Tipiracil (Synonym: TAS-102) vs. Placebo zusätzlich zu bester unterstützender Behandlung, *Best Supportive Care* (BSC), an 800 Patienten untersuchte (ClinicalTrials.gov, 2017). Es wurden erwachsene Patienten mit

metastasiertem Adenokarzinom des Kolons bzw. Rektums mit Tumorprogression unter bzw. toxizitätsbedingtem Abbruch von mindestens zwei Vorthapien mit Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Anti-VEGF- bzw. Anti-EGFR-Wirkstoff eingeschlossen, welche hiernach in gutem Allgemeinzustand nach *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*, ECOG-PS 0 bzw. 1 waren. Stratifiziert wurden die Teilnehmer nach geographischer Region (1: Japan vs. 2: Westen (USA, EU, Australien)), Zeit seit erster Diagnose von Metastasen (< 18 bzw. ≥ 18 Monaten) und KRAS (*Kirsten RAT Sarcoma viral oncogene homolog*)-Gen-Status (Wildtyp oder mutiert). Das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten lag bei 63 Jahren (27 bis 82), 33 % kamen aus Japan. Als Anzahl der Vorthapien waren zwei, drei oder ≥ vier unter Verum 18/22/60 % vs. 17/20/63 % unter Placebo dokumentiert (Mayer et al., 2015).

Im primären Endpunkt Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) konnte eine statistisch signifikante Verlängerung um absolut 2,0 Monate zum zweiten Datenschnitt am 08.10.2014 gezeigt werden (Verum: 7,2 [6,6; 7,8] vs. 5,2 [4,6; 5,9] Monate; HR: 0,69 [0,59; 0,81]; $p < 0,001$) (G-BA, 2017a). Auch im sekundären Endpunkt progressionsfreies Überleben (*Progression Free Survival*, PFS) konnte eine absolute Verlängerung um 0,3 Monate berichtet werden (Verum: 2,0 [1,9; 2,1] vs. 1,7 [1,7; 1,8] Monate (HR: 0,49 [0,42; 0,58]; $p < 0,001$). Umfassende Daten zur Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Health related Quality of life*, HRQoL) wurden in der Studie RECOURSE nicht erhoben (Mayer et al., 2015).

Für die Zulassungsbehörden waren im Kontext der Studie RECOURSE die unerwünschten Ereignisse (UE) Myelosuppression, gastrointestinale Störungen sowie Infektionen von besonderem Interesse (*Adverse Events of Special Interest*, AESI). (CHMP, 2016b). Es wurden unter Verum vs. Placebo gehäuft Neutropenie (67 vs. 38 %), Leukopenie (77 vs. 21 %), Anämie (77 vs. 18 %) bzw. Thrombozytopenie (42 vs. 5 %) berichtet (Mayer et al., 2015). Das *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) der EMA erachtet das UE-Profil von Trifluridin/Tipiracil im Rahmen einer palliativen Therapie durch die Verordnung nur von erfahrenen Onkologen sowie einer anschließenden engmaschigen Überwachung (Blutbilder vor jedem Zyklus) als beherrschbar. Im europäischen Zulassungsbericht (*European Public Assessment Report*, EPAR) werden zu RECOURSE ergänzend bei 0,3 % der Verum-Patienten Behandlungsabbrüche in Folge von Anämie berichtet, bei 16,9 % der Patienten wurden Bluttransfusionen notwendig. Weiterhin war bei 9,4 % der mit TAS-102 behandelten Patientenen die Gabe granulocytenstimulierender Faktorpräparate (G-CSF) erforderlich. Daneben wurde über drei Todesfälle im Zusammenhang mit der Therapie in Folge von Infektionen berichtet (CHMP, 2016b).

Zur Studie RECURSE liegen mehrere Sekundärpublikationen vor, hierunter zwei Subgruppen-Analysen, welche im Kontext der Studienpopulation mit ECOG-PS 0 bis 1 sowie dem medianem Alter von 63 Lebensjahren zu interpretieren sind. Die spanische Kohorte stellt mit 112 Patienten 28 % der 403 Teilnehmer der Region EU dar und weist tendenziell im Vergleich zur Region 1 (Japan) einen höheren ECOG-PS und median kürzeres OS (6,8 vs. 4,6 Monate [0,28; 0,78]; $p = 0,0032$) bei absoluter Verlängerung des OS um 2,2 Monate auf (Longo-Muñoz et al., 2017). Die zweite Subgruppenanalyse stützt diese Erkenntnis, berücksichtigt aber alle Regionen außer Australien (van Cutsem et al., 2018). Sowohl das *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) der U.S. amerikanischen Zulassungsbehörde *Food and Drug Administrations* (FDA) als auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) weisen auf unterschiedliche Effekte in Folge Anzahl der Vortherapien 2 bzw. ≥ 4 hin (CDER, 2015; IQWiG, 2016).

Der G-BA hat den **Beschluss** zur Nutzenbewertung der Kombination von Trifluridin/Tipiracil vom 02.02.2017 aufgrund unvollständiger Daten bis 31.01.2019 **befristet** und diese auf Antrag des pU **bis 01.04.2020** verlängert (G-BA, 2017a; G-BA, 2018a; G-BA, 2018b). Auf Basis des Dossiers bzw. von nachgereichten Auswertungen des pU stellt der G-BA einen **Anhaltspunkt** für einen **geringen Zusatznutzen** fest und begründet dies einerseits mit einer relevanten Verlängerung des OS bei gleichzeitig vorliegenden Schadensaspekten, insbesondere aber auch wegen fehlender Daten zur Morbidität bzw. HRQoL im palliativen Kontext. In den tragenden Gründen werden explizit Angaben zu weiterhin erforderlichen Daten dargelegt und eine Übertragbarkeit der Erkenntnisse der Studie RECURSE auf den klinischen Versorgungskontext in Deutschland angezweifelt, da in der Beobachtungsphase der Studie weder palliative Radiotherapie noch medikamentöse Krebstherapien gemäß dem Studienprotokoll erlaubt waren, jedoch in der Nachbeobachtungsphase >40 % der Patienten im Verum- und Placebo-Arm ebendiese Therapien erhielten (G-BA, 2016; G-BA, 2017b).

Die australische Zulassungsbehörde *Therapeutic Goods Administration* (TGA) ging in diesem Zusammenhang sogar weiter und verlangte für die Kombination Trifluridin/Tipiracil einen besonderen Hinweis auf das Fehlen von Daten zur Behandlung von Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 (TGA, 2017). Gleichzeitig wird zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit und des Patientenschutzes in Bezug auf das komplizierte Dosierungsschema, das eine Gabe von 35 mg/m² KOF vorsieht, die teilweise nur durch Kombination der beiden Wirkstärken erreicht werden kann, die Aushändigung einer individuellen Patientenkarte vorgeschlagen (TGA, 2018).

In der asiatischen Phase-III-Studie TERRA (Sponsor: Taiho Oncology, NCT01955837) mit Studienzentren in China, der Republik Korea sowie Thailand, die der Studie

RECURSE sehr ähnlich ist, wurde für den primären Endpunkt OS eine absolute Verlängerung von 0,7 Monaten, d.h. 7,8 vs. 7,1 Monate (HR: 0,79 [0,62; 0,99]; $p = 0,035$) berichtet (Xu et al., 2018).

Im Februar 2019 erfolgte eine Indikationserweiterung der FDA für Patienten mit Tumorprogression und Metastasen bei Adenokarzinomen des Magens und des gastro-oesophagealen Übergangs (*gastro-esophageal junction*, GEJ) nach zwei erfolgten Therapielinien (FDA, 2019). Ein Antrag auf Indikationserweiterung wird derzeit von der EMA geprüft (Taiho & Servier, 2018).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
<div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <p>weitere palliative Therapieoption bei mKRK neben Regorafenib</p>	<div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <p>befristeter G-BA Beschluss (04/2020): Anhaltspunkt für geringen ZN keine Daten zu Morbidität/HRQoL; limitierte Daten zu ECOG-PS ≥2</p>	<div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <p>patientenindividuell</p>

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
B	–	–	Possibly helpful	Schrittinnovation

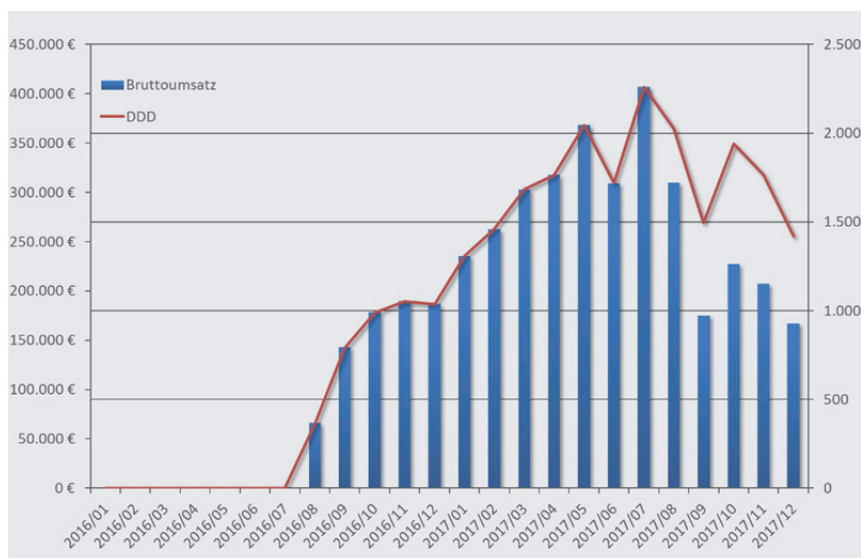
Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Trifluridin/Tipiracil	2x tgl. 35 mg/m ² KOF an den Tagen 1 bis 5 und 8 bis 12 des 28- Tage Zyklus	130	44.015,44 €
zVT			
Best Supportive Care		365	patientenindividuell

Versorgungsanalysen

Die Verordnung der Kombination Trifluridin/Tipiracil nimmt ab Listung in der Lauer-Taxe im August 2016 stetig zu und erreicht ein erstes Plateau mit ca. 1.000 DDD monatlich im vierten Quartal 2016 bei Kosten um 180.000 €. Hiernach steigen Ab- und Umsatz der Kombinationstherapie weiter an bis zum Maximum des Auswertungszeitraumes im Monat Juli 2017 mit 2.260 DDD bzw. 406.847 €. Ab August 2017 wird der Einfluss des Erstattungsbetrags deutlich sichtbar, der zu einer Preissenkung des Apothekenverkaufspreises um 35 % führt (Lauer-Fischer, 2016). Im Dezember 2017 lag der Verbrauch von Trifluridin/Tipiracil bei 1.420 DDD und Kosten in Höhe von 166.620 €.

Abbildung 4.20: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Trifluridin/Tipiracil nach Monaten (2016 – 2017)



Quellen

- atd – arznei-telegramm Datenbank (2019). Wirkstoff: Trifluridin/Auge. 2019. <https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?art=mono&number=57211&ord=uaw&ah=ah>, letzter Zugriff: 02.04.2019.
- CDER – Center for Drug Evaluation and Research (2015). Statistical Review(s). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207981Orig1s000StatR.pdf, letzter Zugriff: 04.04.2019.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2016a). CHMP summary of positive opinion for Lonsurf (initial authorisation) Lonsurf (trifluridine/tipiracil). 2016. https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-lonsurf_en.pdf, letzter Zugriff: 04.04.2019.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2016b). Lonsurf: EPAR - Public assessment report. 2016. https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/lonsurf-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 04.04.2019.
- ClinicalTrials.gov (2017). Study of TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapy (RECOURSE). 2017. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01607957?term=tas102&phase=2&rank=4>, letzter Zugriff: 03.04.2019.
- EMA – European Medicines Agency (2016). Lonsurf: EPAR – Product Information [SPC]. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_de.pdf, letzter Zugriff: 04.04.2019.
- FDA – Food and Drug Administration (2019). FDA approves Lonsurf for recurrent, metastatic gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma. 2019. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm632032.htm>, letzter Zugriff: 04.04.2019.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2017). Neue Arzneimittel 2016. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) (2017). Arzneiordnungs-Report 2017. Berlin, Heidelberg. Springer: 55-135.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Mündliche Anhörung – hier: Trifluridin/Tipiracil. 2016. https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-258/2016-12-20_Wortprotokoll_Trifluridin-Tipiracil_D-252.pdf, letzter Zugriff: 09.04.2019.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017a). Beschluss – Trifluridin/Tipiracil. 2017. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2852/2017-02-02_AM-RL-XII_Trifluridin-Tipiracil_D-252_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 04.04.2019.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017b). Tragende Gründe – Trifluridin/Tipiracil. 2017. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4189/2017-02-02_AM-RL-XII_Trifluridin-Tipiracil_D-252_TrG.pdf, letzter Zugriff: 04.04.2019.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018a). Beschluss – Trifluridin/Tipiracil [Verlängerung - Befristung]. 2018. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3399/2018-07-05_AM-RL-XII_Trifluridin-Tipiracil_Verlaengerung-Befristung_D-252_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 04.04.2019.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018b). Geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Trifluridin/Tipiracil. 2018. https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-258/2018-07-05_Geltende-Fassung_Trifluridin_Tipiracil_D-252.pdf, letzter Zugriff: 04.04.2019.
- Grothey A, van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M et al. (2013). Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT). The Lancet 381(9863): 303-12.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016). Trifluridin/Tipiracil (Kolorektalkarzinom) Addendum zum Auftrag A16-54. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1733/2017-02-02_AM-RL-XII_Trifluridin-Tipiracil_D-252_Addendum.pdf, letzter Zugriff: 09.04.2019.

- Lauer-Fischer (2016). Lauer-Taxe online. 2016. https://www.cgm.com/lauer-fischer/impressum_if/impressum~1.de.jsp, letzter Zugriff: 01.04.2019.
- Longo-Muñoz F, Argiles G, Tabernero J, Cervantes A, Gravalos C, Pericay C et al. (2017). Efficacy of trifluridine and tipiracil (TAS-102) versus placebo, with supportive care, in a randomized, controlled trial of patients with metastatic colorectal cancer from Spain. *Clinical and Translational Oncology* 19(2): 227-235.
- Mayer RJ, van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N et al. (2015). Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *NEJM* 372(20): 1909-1919.
- Prescrire Int. (2018). trifluridine + tipiracil (LONSURF®) in metastatic colorectal cancer. *Prescrire Int* 27(189).
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Arzneistoffe – Tipiracil Lonsurf. 2016. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/tipiracillonsurf862016/>, letzter Zugriff: 01.04.2019.
- Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R et al. (2015). Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE). *The Lancet Oncology* 16(5).
- Taiho & Servier (2018). Taiho and Servier Announce Positive Results from Lonsurf® (trifluridine/tipiracil). <https://www.taiho.co.jp/en/release/files/pdf/20181022.pdf>, letzter Zugriff: 03.04.2019.
- TGA – Therapeutic Goods Administration (2017). Australian Product Information - Lonsurf (trifluridin/tipiracil). 2017. <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2017-PI-01847-1>, letzter Zugriff: 11.04.2019.
- TGA – Therapeutic Goods Administration (2018). AUSPAR - trifluridine/tipiracil. 2018. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-trifluridine-tipiracil-180612.pdf>, letzter Zugriff: 04.04.2019.
- van Cutsem E, Mayer RJ, Laurent S, Winkler R, Grávalos C, Benavides M et al. (2018). The subgroups of the phase III RECURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 90: 63-72.
- Xu J, Kim TW, Shen L, Sriuranpong V, Pan H, Xu R et al. (2018). Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) Monotherapy in Asian Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 36(4): 350-358.

5 Diskussion

Im Innovationsreport 2019 wurden insgesamt 22 neue Fertigarzneimittel in 17 Anwendungsgebieten des Jahres 2016 und ein HPV-Impfstoff aufgenommen. Nach den Daten des Arzneiverordnungs-Reportes 2017 (Fricke et al., 2017, S. 56) wurden im Jahre 2016 insgesamt 31 neue Arzneistoffe angeboten. Dass in diesem Innovationsreport nur 21 der neuen Arzneistoffe (hiermit werden ausschließlich die unterschiedlichen Wirkstoffe angesprochen) genannt und bewertet werden, hat damit zu tun, dass es sich bei zwei der Arzneimittel um bereits länger bekannte Arzneistoffe ohne Unterlagenschutz handelt, die mit neuen Indikationen auf den deutschen Markt kamen und für die vom G-BA auch deshalb keine Bewertung vorliegt (Eisen(III)-Maltol (Feraccru®), Milnacipran (Milnaneurax®)). Fünf der Arzneistoffe (Dalbavancin (Xydalba®), Dinutuximab (Unituxin®), Idarucizumab (Praxbind®), Necitumumab (Portrazza®), Susoctocog alfa (Obizur®)) sind oder waren vorübergehend nur von krankenhausversorgenden Apotheken direkt vom Hersteller zu beziehen und spielen somit keine Rolle in der ambulanten Versorgung. Zwei der Arzneimittel, nämlich Afamelanotid (Scenesse®) und Tasimelteon (Hetlioz®) wurden aufgrund ihrer speziellen und seltenen Indikation nicht in unsere Bewertung einbezogen. Das Arzneimittel Ospemifem (Senshio®) ist seit April 2017 nicht mehr im Handel. Der Arzneistoff Tenofovir wurde neu als *prodrug* Tenofovir-alafenamid in drei Produkten (Descovy®, Genvoya®, Odefsey®) einbezogen. Insgesamt wurden daher in diesem vorliegenden Innovationsreport letztlich also 21 Wirkstoffe in 23 Arzneimitteln bewertet. Alle in den Report aufgenommenen Arzneimittel wurden im Rahmen des zentralen Zulassungsverfahrens der EMA zugelassen. Sechs der neuen Arzneimittel entfielen auf die Gruppe der Arzneimittel zur Behandlung seltener Krankheiten (Waisenznarkmittel/*Orphan Drugs* zur Anwendung bei *Orphan Diseases*).

Nachdem im letzten Innovationsreport 2018 ein positiver Trend erkennbar war und sieben Arzneimittel mit einer „grünen“ Ampel bewertet worden sind, die sowohl für den Patientennutzen wie auch für die Effektivität und für Effizienz eine positive Gesamtbewertung signalisiert, hat sich in diesem Innovationsreport diese seinerzeit optimistisch stimmende positive Entwicklung nicht weiter fortgesetzt. So wurden nur drei der 16 Nicht-*Orphan*-Arzneimittel, die HPV-Impfung und nur eines der sechs *Orphan*-Arzneimittel mit einer „grünen“ Gesamtampel bewertet und damit zwei weniger als im Jahr zuvor erreicht. Insgesamt dominieren weiterhin die „roten“ Ampeln in der Bewertung der neuen Arzneimittel hinsichtlich der verfügbaren Therapien, des (Zusatz-) Nutzens und der Kosten.

Auch der Aspekt des Auftretens von unerwünschten Wirkungen und Ereignissen hat die Vermarktung der neuen Arzneimittel begleitet. Für vier Medikamente mussten „Rote-Hand-Briefe“ verschickt werden, im Fall der Wirkstoffe Sofosbuvir/

Velpatasvir sowie Elbasvir/Grazoprevir sogar je zwei Rote-Hand-Briefe, die sich an alle direkt antiviral wirkende Arzneimittel richteten. Nur zu zwei Wirkstoffen (Daratumumab und Selexipag) wurde ein „Blauer-Hand-Brief“ mit neuen Informationen für Ärzte und Patienten verfasst.

Eine Besonderheit ist in diesem Jahr die Bewertung des HPV-Impfstoffes Gardasil® 9. Dieser wurde mit derselben Methodik wie alle anderen Arzneimittel bewertet und hat daher eine „grüne“ Ampel in der Gesamtbewertung erhalten. Der Impfstoff hat sich aufgrund der vorliegenden epidemiologischen und klinischen Daten als wertvolle Prävention für Mädchen und Jungen vor dem ersten Geschlechtsverkehr bewährt. Er verhindert Infektionen durch Papillomviren, die als Vorstufe für Krebserkrankungen gelten

In Tabelle 5.1 wurden die Ergebnisse des Innovationsreportes 2019 mit den einzelnen Bewertungskategorien, dem Eingang in Leitlinien und weiteren Besonderheiten zusammengefasst. Die Gesamt-Scores der bewerteten Arzneimittel können den Tabellen 5.4, 5.5 sowie der Tabelle 5.6 entnommen werden.

Tabelle 5.1: Zusammenfassung der Wirkstoffbewertungen (neue Wirkstoffe des Jahres 2016) nach dem im Report genutzten Ampelschema

Wirkstoff	pU	Bewertung			Eingang in Leitlinien (nur bei mind. einer positiven Empfehlung)	Besonderheiten
		Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten		
Albutrepenonacog alfa (O)	CSL Behring	●○○○	○●○○	○○○○	nicht explizit erwähnt	
Brivaracetam	UCB Pharma	●○○○	●○○○	○●○○	nicht explizit erwähnt	Zulassungserw. Kinder ab 01/2019
Daratumumab (O)	Janssen-Cilag	○○○●	○○○●	○●○○	ESMO, NCCN, DGHO	Blaue Hand, Überschreitung der 50 Mio. €-Grenze, 2 neue Anwendungsgebiete, 3 G-BA-Beschlüsse, 2 befr.
Efmoroctocog alfa	Swedish Orphan Biovitrum	●○○○	●○○○	○●○○	nicht explizit erwähnt	Europäisches Risikobewertungsverfahren für alle Faktor-VIII-Präparate: Kein erhöhtes Risiko für Inhibitorbildung bei rekombinanten im Vergleich zu humanplasmatischen Präparaten nachweisbar
Eftrenonacog alfa (O)	Swedish Orphan Biovitrum	●○○○	○●○○	○○○○	nicht explizit erwähnt	
Elbasvir/Grazoprevir	MSD	●○○○	●○○○	○○○●	Therapieoption bei GT1/GT4 ohne oder mit kompensierter Zirrhose (DGVS, EASL, NICE)	2 RHB für alle DAA
Elotuzumab	Bristol-Myers Squibb	○○○●	○○○●	●○○○	ESMO, NCCN, DGHO	
HPV-Impfstoff (Gardasil® 9)	MSD	○○○●	○○○●	○●○○		
Mepolizumab	GSK	○○○●	○●○○	○●○○		Zulassungserw. Kinder ab 03/2019
Migalastat (O)	Amicus Therapeutics	●○○○	○●○○	○○○○	Weitere Therapieoption bei sonst indizierter Enzymersatztherapie (NICE)	
Olaratumab (O)	Eli Lilly	●○○○	●○○○	○○○○	ESMO, DGHO; NCCN: entfernt im Februar 2019	RHB, befr. G-BA-Beschluss Widerruf der Zulassung
Opicapon	Bial-Portela	●○○○	●○○○	○●○○	Therapieoption bei Dyskinesien/ Wirkungsfluktuationen, wenn Entacapon nicht vertragen wird (NICE), Therapieoption bei Wirkungsfluktuationen (MDS)	

Wirkstoff	pU	Bewertung			Eingang in Leitlinien (nur bei mind. einer positiven Empfehlung)	Besonderheiten
		Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten		
Osimertinib	AstraZeneca	○●○	○●○	○●○	ESMO, NCCN, DGHO, AWMF-S3-Leitlinie Lungenkarzinom	3 G-BA-Beschl.; In Deutschland vorübergehend außer Vertrieb
Palbociclib	Pfizer	●○○	●○○	●○○	Therapieoption (als Kombination in bestimmten Situationen) bei fortgeschrittenem Mammakarzinom (DKG, NICE, ESMO, ASCO)	2 G-BA-Beschlüsse, 1 davon noch befristet
Pitolisant (O)	Bioprojet Pharma	●○○	○●○	○○○	nicht erwähnt (DGN), keine explizite Empfehlung (NICE)	
Sacubitril/Valsartan	Novartis Pharma	○●○	○○●	●○○	NVL, ESC, NICE, ACC/AHA/HFSA	
Selexipag	Actelion	●○○	●○○	○●○	Therapieoption (ESC), Drittlinien-Therapie (CADTH, NICE)	Blaue Hand
Sofosbuvir/Velpatasvir	Gilead	○●○	○●○	○●○	Therapieoption bei allen GT (DGSV, WHO, EASL, NICE)	2 RHB für alle DAA
Talimogen laherparepvec	Amgen Europe B.V.	○○●	●○○	○●○		
Tenofovirafenamid/ Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin	Gilead Sciences	●○○	●○○	○●○	TAF: Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion	RHB, Zulassungserw. Kinder ab 07/2018, 2 G-BA-Beschl.
Tenofovirafenamid/ Emtricitabin		●○○	●○○	●○○		
Tenofovirafenamid/ Emtricitabin/ Rilpivirin		●○○	●○○	○●○		
Trifluridin/Tipiracil	Servier/Taiho Oncology	○●○	○●○	○○○	AWMF S3-Leitlinie Kolorektalkarzinom	G-BA: Befristeter Beschluss FDA: Indikationserweiterung für Adeno-CA des Magens und GEJ als <i>Orphan</i> -Arzneimittel im Priority Review

Auch in diesem Jahr waren wieder vor allem Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen die häufigsten bewerteten Medikamente (30 %). Fünf Wirkstoffe entfielen auf die ATC-3-Gruppe „Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung“ zur Behandlung von Hepatitis C oder HIV. Die restlichen zehn Arzneimittel und der HPV-Impfstoff entfallen auf zehn weitere ATC-Indikationsgruppen (s. Tabelle 5.2).

Tabelle 5.2: Untersuchte ATC-Gruppen nach Häufigkeit

Untersuchte ATC-3-Gruppen		Anzahl Wirkstoffe nach Häufigkeit
L01	Antineoplastische Mittel	7
J05	Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	5
B02	Antihämorrhagika	3
A16	Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel	1
B01*	Antithrombotische Mittel	1
C09	Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	1
J07	Impfstoffe	1
N03	Antiepileptika	1
N04	Antiparkinsonmittel	1
N07	Andere Mittel für den Respirationstrakt	1
R03*	Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	1
Gesamt		23

* weitere ATC-3-Gruppe nach WIdO

Von sechs *Orphan*-Arzneimitteln haben insgesamt fünf Arzneimittel eine „rote Ampel“ im Gesamt-Score erhalten (Tabelle 5.3). Eine „gelbe Ampel“ konnte für keines der *Orphan*-Arzneimittel vergeben werden. Lediglich ein Wirkstoff bekam eine „grüne“ Ampel. Darzalex® (Daratumumab) wurde als *Orphan* zugelassen, hat aber mittlerweile die 50 Mio. €-Grenze überschritten und wurde somit erneut durch den G-BA bewertet. Auch bei den 17 Nicht-*Orphan*-Arzneimitteln erhielten die meisten, insgesamt neun Mittel, eine „rote“ Ampel im Gesamt-Score. Immerhin vier Arzneimittel konnten aber mit einer „grünen“ und vier mit einer „gelben“ Gesamtampel bewertet werden.

Tabelle 5.3: Gesamtüberblick der Ampeln

	Grün	Gelb	Rot
Wirkstoffe mit <i>Orphan</i> -Zulassung n = 6 (erneut bewertet n = 1)	1 (16,7 %)	0 (0 %)	5 (83,3 %)
Nicht- <i>Orphan</i> -Wirkstoffe (davon ein Impfstoff) n = 17	4 (23,5 %)	4 (23,5 %)	9 (52,9 %)
Gesamt n = 23	5 (21,7 %)	4 (17,4 %)	14 (60,9 %)

Tabelle 5.4: Gesamt-Score Innovationsbewertung

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten	Gesamt-Score
Brivaracetam Efmoctocog alfa Elbasvir/Grazoprevir Opicapone Palbociclib Tenofovirafenamid/ Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin Tenofovirafenamid/ Emtricitabin Tenofovirafenamid/ Emtricitabin/Rilpivirin Selexipag	Brivaracetam Efmoctocog alfa Elbasvir/Grazoprevir Opicapone Palbociclib Selexipag Talinogen laherpa- revec Tenofovirafenamid/ Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin Tenofovirafenamid/ Emtricitabin Tenofovirafenamid/ Emtricitabin Rilpivirin	Elotuzumab Palbociclib Sacubitril/Valsartan Tenofovirafenamid/ Emtricitabin	Brivaracetam (1) Efmoctocog alfa (1) Elbasvir/Grazoprevir (2) Tenofovirafenamid/ Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin (1) Tenofovirafenamid/ Emtricitabin/Rilpivirin (1) Tenofovirafenamid/ Emtricitabin (0) Opicapone (1) Palbociclib (0) Selexipag (1)
Osimertinib Sacubitril/Valsartan Sofosbuvir/Velpatasvir Trifluridin/Tipiracil	Mepolizumab Osimertinib Sofosbuvir/Velpatas- vir Trifluridin/Tipiracil	Brivaracetam Efmoctocog alfa HPV-Impfstoff (Gar- dasil® 9) Mepolizumab Opicapone Osimertinib Selexipag Sofosbuvir/Velpatasvir Talinogen laherpa- revec Tenofovirafenamid/ Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin Tenofovirafenamid/ Emtricitabin/Rilpivirin	Osimertinib (4) Trifluridin/Tipiracil (3) Sofosbuvir/Velpatas- vir (4) Talinogen laherpa- revec (3)
Elotuzumab HPV-Impfstoff (Gardasil® 9) Mepolizumab Talinogen laherpa- revec	Elotuzumab HPV-Impfstoff (Gardasil® 9) Sacubitril/Valsartan	Elbasvir/Grazoprevir	Elotuzumab (6) HPV-Impfstoff (Gardasil® 9) (7) Mepolizumab (5) Sacubitril/Valsar- tan (5)

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

Tabelle 5.5: Gesamt-Score Innovationsbewertung Arzneimittel mit *Orphan*-Zulassung

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten	Gesamt-Score
Albutrepenonacog alfa Eftrenonacog alfa Migalastat Olaratumab Pitolisant	Olaratumab		Albutrepenonacog alfa (2) Eftrenonacog alfa (2) Migalastat (2) Olaratumab (0) Pitolisant (2)
	Albutrepenonacog alfa Eftrenonacog alfa Migalastat Pitolisant	Daratumumab	
Daratumumab	Daratumumab		Daratumumab (7)

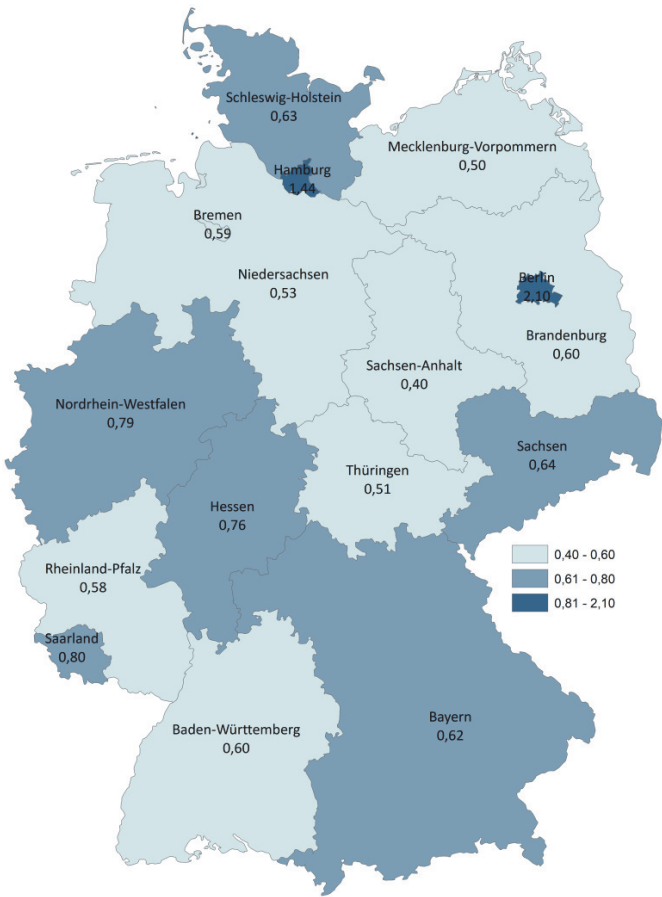
Score-Erläuterung: Bei den Wirkstoffporträts wurden die einzelnen Punkte der Innovationsbewertung separat betrachtet, der patientenrelevante Zusatznutzen erhielt das größte Gewicht. Die Vergabe der Punkte wurde wie folgt vorgenommen: **Verfügbare Therapien:** rote Ampel = 0 Punkte, gelbe Ampel = 1 Punkt, grüne Ampel = 2 Punkte; **(Zusatz-)Nutzen:** rote Ampel = 0 Punkte, gelbe Ampel = 2 Punkte, grüne Ampel = 4 Punkte **Kosten:** rote Ampel = 0 Punkte, gelbe Ampel = 1 Punkt, grüne Ampel = 2 Punkte; **Gesamt:** rote Ampel = höchstens 2 Punkte, gelbe Ampel = 3 oder 4 Punkte, grüne Ampel = 5 Punkte und mehr. Wirkstoffe ohne Kostenbewertung erhalten einen Gesamt-Score aus Verfügbaren Therapien und (Zusatz-)Nutzen. O_{ex}: aufgehobener *Orphan*-Status.

Tabelle 5.6: Zusammenfassung Gesamt-Score und G-BA-Nutzenbewertung

Wirkstoff	Indikation	Gesamt-Score	G-BA Nutzenbewertung
Albutrepenonacog alfa (O)	Hämophilie B	● ○ ○	ZN nicht quantifizierbar (1/1)
Brivaracetam	Epilepsie	● ○ ○	ZN nicht belegt (2/2)
Daratumumab (O)	Multiples Myelom	○ ○ ●	Hinweis auf beträchtl. ZN (1/3) ZN nicht belegt (1/3) Anhaltspunkt f. beträchtl. ZN (1/3)
Efmoroctocog alfa	Hämophilie A	● ○ ○	ZN nicht belegt (1/1)
Eftrenonacog alfa (O)	Hämophilie B	● ○ ○	ZN nicht quantifizierbar (1/1)
Elbasvir/Grazoprevir	Chronische Hepatitis C	● ○ ○	ZN nicht belegt (2/2)
Elotuzumab	Multiples Myelom	○ ○ ●	Anhaltspunkt f. geringen ZN (1/1)
HPV-Impfstoff (Gardasil® 9)	HPV-Impfstoff	○ ○ ●	keine Nutzenbewertung
Mepolizumab	Asthma bronchiale	○ ○ ●	Anhaltspunkt f. geringen ZN (1/3) ZN nicht belegt (2/3)
Migalastat (O)	Morbus Fabry	● ○ ○	ZN nicht quantifizierbar (1/1)
Olaratumab (O)	Weichgewebesarkom	● ○ ○	ZN beträchtlich (1/1)
Opicapon	Morbus Parkinson	● ○ ○	ZN nicht belegt (1/1)
Osimertinib	nicht-kleinzell. Lungenkarzinom	○ ● ○	Anhaltspunkt f. beträchtl. ZN (2/6) ZN nicht belegt (4/6)
Palbociclib	HR-positiver, HER2-negativer fortgeschrittener Brustkrebs	● ○ ○	ZN nicht belegt (4/4)
Pitolisant (O)	Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	● ○ ○	ZN nicht quantifizierbar (1/1)
Sacubitril/Valsartan	chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	○ ○ ●	Anhaltspunkt f. beträchtl. ZN (1/2) Anhaltspunkt f. geringen ZN (1/2)
Selexipag	Pulmonal arterielle Hypertonie	● ○ ○	ZN nicht belegt (1/1)
Sofosbuvir/Velpatasvir	Chronische Hepatitis C	○ ● ○	Anhaltspunkt f. beträchtl. ZN (1/9) Anhaltspunkt f. geringen ZN (1/9) Anhaltspunkt f. nicht quantifizierbaren ZN (1/9) ZN nicht belegt (6/9)
Talimogen laherparepvec	Melanom	○ ● ○	ZN nicht belegt (3/3)
Tenofovirafenamid/ Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin	HIV	● ○ ○	ZN nicht belegt (6/6)
Tenofovirafenamid/ Emtricitabin	HIV	● ○ ○	ZN nicht belegt (4/4)
Tenofovirafenamid/ Emtricitabin/Rilpivirin	HIV	● ○ ○	ZN nicht belegt (4/4)
Trifluridin/Tipiracil	Metastasiertes Kolorektal-CA	○ ● ○	Anhaltspunkt für geringen ZN (1/1)

Insgesamt wurden in diesem Jahr für 61 % der im Jahre 2016 neu eingeführten Mittel eine „rote“ Ampel für die Gesamtbewertung vergeben. Für knapp 22 % der Medikamente würde eine „grüne“, für rund 17 % eine „gelbe“ Ampel vergeben. Die positive Entwicklung aus dem Innovationsreport 2018 hat sich also leider nicht fortgesetzt. Letztlich erhält damit mehr als die Hälfte der neuen Arzneimittel eine schlechte Bewertung, „neu“ ist bekanntermaßen auch grundsätzlich nicht in jedem Fall gleichbedeutend mit therapeutischem Fortschritt. Auch die Zwischenkategorie „gelb“ war nur relativ selten vertreten. Auffällig ist erneut, dass für die *Orphan*-Arzneimittel des Jahres 2016 nur einmal eine „grüne“ Ampel vergeben werden konnte, fünfmal kam es zu einer „roten“ Ampel. Dies ist ein weiterer Hinweis dafür, dass auch *Orphan*-Arzneimittel nicht schon allein durch die Zulassung als „geadelt“ im Sinne eines nachgewiesenen Patientennutzens gelten sollten, sondern auch durch das gesamte AMNOG-Verfahren hindurchmüssen – zum Schutz und zur Sicherheit der Patienten.

Abbildung 5.1: Verordnungsprävalenz der neuen Wirkstoffe des Jahres 2016 ohne Zusatznutzen („rote Ampel“) für TK-Versicherte in Promille nach Bundesländern (nur Verordnungen im Jahr 2017)



Quellen

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2017). Neue Arzneimittel 2016. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) (2017). Arzneiverordnungs-Report 2017. Berlin, Heidelberg. Springer: 55-135..

6 Impfen und Impfpflicht

Gerd Glaeske, Winfried V. Kern, Chantal Meißner

Die medizinische Prävention für Kinder ist in Bezug auf Impfungen strukturell und organisatorisch in Deutschland zwar gut ausgebaut. Es bestehen allerdings oftmals Defizite hinsichtlich der Darstellung von Wirksamkeit und Nutzen für einzelne Menschen und die gesamte Bevölkerung sowie von Qualitätssicherung in der Umsetzung von Impfeempfehlungen. Die öffentlich ausgetragenen Auseinandersetzungen von Impfbefürwortern und Impfgegnern, die auch bis in das ärztliche Umfeld hineinreichen, führen insbesondere auch bei Eltern oder Erziehungsberechtigten zur Verunsicherung darüber, ob die Kinder nun geimpft werden sollen oder nicht. Nicht selten stehen die Argumente für oder gegen eine Impfung geradezu unversöhnlich gegenüber. Die Folge: die erwünschten und für eine ausreichende Immunität in der Gesellschaft notwendigen Impfquoten werden bei einer Reihe von Impfungen nicht erreicht. Zwei denkbare Gründe: Zwar wird im § 25 des SGB V im Zusammenhang mit den Gesundheitsuntersuchungen ab dem 18. Lebensjahr auch die Überprüfung des Impfstatus im Hinblick auf die Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) nach § 20 Absatz 2 des Infektionsschutzgesetzes (s. nachfolgender Kasten) angesprochen. Es fehlen jedoch ähnliche Regelungen für die ebenso wichtige Überprüfung des Impfstatus bei Kindern sowie eine rechtlich abgesicherte Empfehlung zum Umgang mit Impfzögern, die bei der Überprüfung des Impfstatus festgestellt werden. Denkbar wäre z.B. eine verpflichtende Überweisung zu einer Impfberatung bei besonders fachkundigen und kommunikativ geschulten Ärzten. Im § 26 Abs. 1, Satz 2 zum Thema „Gesundheitsuntersuchungen für Kinder und Jugendliche“ heißt es zwar: „Die Untersuchungen beinhalten auch eine Erfassung und Bewertung gesundheitlicher Risiken einschließlich einer Überprüfung der Vollständigkeit des Impfstatus sowie eine darauf abgestimmte präventionsorientierte Beratung einschließlich Informationen zu regionalen Unterstützungsangeboten für Eltern und Kind.“ Jedoch ist nur in wenigen Bundesländern gesetzlich geregelt, dass die Gesundheitsuntersuchungen wahrgenommen werden müssen, und es gibt auch keine klare Verpflichtung zu einer inhaltlich und kommunikativ kompetenten Impfberatung durch die Ärzte. Hinzu kommt als zweiter Grund die oft intransparente und auch wenig verständliche Darstellung der Prüfung von Impfstoffen im Zulassungsverfahren beim Paul-Ehrlich-Institut (PEI), vor allem mit Blick auf die viel diskutierten Begleitstoffe zur Wirkverstärkung oder Konservierung. Aluminium- und Quecksilberanteile führen bei vielen Menschen zu Ängsten über mögliche unerwünschte Folgen, wie z.B. Autismus bei Kindern, die allerdings längst im Rahmen von qualitativ hochwertigen Studien ausgeräumt werden konnten. Zur Erhöhung der Teilnahmeraten von sozial benachteiligten Kindern an Früherkennungsuntersuchungen und Impfprogrammen sollten daher

auch international erfolgreiche Interventionen wie Einladungen, Erinnerungen, Anreize oder aufsuchende Programme (zugehende Arbeit wie in der Drogen- und HIV/AIDS-Prävention) genutzt werden. In den U3- und U9-Kinderuntersuchungen sind z.B. schon jetzt eine Impfberatung und Überprüfung der Vollständigkeit des Impfstatus vorgesehen.

Tabelle 6.1: Verkaufte Impfstoffe in Deutschland im Jahr 2016

Impfstoff	Packungen in 1.000	gegenüber 2015 +/- in %	Umsatz in 1.000 €	gegenüber 2015 +/- in %
Mehrfach-Impfung Masern/Mumps	426,7	-30	69.916,9	-19
Mehrfach-Impfung Tetanus	1.295,7	-5	196.180,5	-2
Sonstige Mehrfach-Impfstoffe	7,4	-73	396,1	-76
Pneumokokken-Impfstoff	585,6	+14	117.737,0	2
Meningokokken-Impfstoff	443,8	+11	34.617,2	+12
Hib-Impfstoff	11,3	+18	215,8	+18
Typhus-Impfstoff	214,4	+76	2.002,3	+74
Tetanus-Impfstoff	77,2	-9	795,0	-6
Cholera-Impfstoff	62,5	+30	2.259,1	+33
Alle übr. bakteriellen Impfstoffe	3	-99	2,4	-99
Influenza-Impfstoff	1.984,3	+9	136.167,6	+33
Varizellen-Impfstoff	137,9	-3	18.425,4	-2
HPV-Impfstoff	564,8	-1	91.489,4	+5
Hepatitis-Impfstoff (A und B)	1.543,8	+6	90.299,5	+7
Rotaviren-Impfstoff	167,8	-8	31.106,0	+3
Alle übr. viralen Impfstoffe	1.349,9	+10	111.383,6	+9

Quelle: IMS, 2017

Das Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz – IfSG)

Vor der Einführung des IfSG im Januar 2001 galten viele Infektionskrankheiten wie z.B. Cholera, Diphtherie und Pocken in Deutschland als besiegt. Die hygienischen Verhältnisse wurden auch durch den erhöhten Lebensstandard kontinuierlich verbessert, es wurden landesweit Schutzimpfungen in allen Bevölkerungsgruppen durchgeführt und für die Behandlung von vielen Infektionskrankheiten standen wirksame Antibiotika zur Verfügung. Mittlerweile erhöhen sich die Morbiditätsraten

von einigen Infektionskrankheiten wie z.B. verschiedenen Grippeerkrankungen (Vogel- und Schweinegrippe) oder auch Tuberkulose. Dies hängt auch damit zusammen, dass die internationale Mobilität der Menschen und die Bevölkerungsdichte ansteigen und dass sich dadurch die Übertragungsgefahr von Infektionskrankheiten erhöht. Die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen erschwert es mehr und mehr, Infektionen zu beherrschen und der „Klimawandel begünstigt die geografische Ausweitung der Siedlungsgebiete von Keimen oder Keimträgern“ (BAD, 2019).

Diese Entwicklungen erforderten u.a. neue gesetzliche Regelungen für den Impfschutz, die am 01.01.2001 in Kraft traten. Der schon erwähnte § 20 IfSG hat folgenden Wortlaut:

§ 20 IfSG – Schutzimpfungen und andere Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe

(1) Die zuständige obere Bundesbehörde, die obersten Landesgesundheitsbehörden und die von ihnen beauftragten Stellen sowie die Gesundheitsämter informieren die Bevölkerung über die Bedeutung von Schutzimpfungen und anderen Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe übertragbarer Krankheiten.

(2) Beim Robert Koch-Institut wird eine Ständige Impfkommision eingerichtet. Die Kommission gibt sich eine Geschäftsordnung, die der Zustimmung des Bundesministeriums für Gesundheit bedarf. Die Kommission gibt Empfehlungen zur Durchführung von Schutzimpfungen und zur Durchführung anderer Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe übertragbarer Krankheiten und entwickelt Kriterien zur Abgrenzung einer üblichen Impfreaktion und einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung. Die Mitglieder der Kommission werden vom Bundesministerium für Gesundheit im Benehmen mit den obersten Landesgesundheitsbehörden berufen. Vertreter des Bundesministeriums für Gesundheit, der obersten Landesgesundheitsbehörden, des Robert Koch-Institutes und des Paul-Ehrlich-Institutes nehmen mit beratender Stimme an den Sitzungen teil. Weitere Vertreter von Bundesbehörden können daran teilnehmen. Die Empfehlungen der Kommission werden von dem Robert Koch-Institut den obersten Landesgesundheitsbehörden übermittelt und anschließend veröffentlicht.

(3) Die obersten Landesgesundheitsbehörden sollen öffentliche Empfehlungen für Schutzimpfungen oder andere Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe auf der Grundlage der jeweiligen Empfehlungen der Ständigen Impfkommision aussprechen.

(4) Das Bundesministerium für Gesundheit wird ermächtigt, nach Anhörung der Ständigen Impfkommision und der Spitzenverbände der gesetzlichen Krankenkassen durch Rechtsverordnung ohne Zustimmung des Bundesrates zu bestimmen, dass die Kosten für bestimmte Schutzimpfungen von den Trägern der Krankenversicherung nach dem dritten Abschnitt des dritten Kapitels des Fünften Buches Sozialgesetzbuch getragen werden, falls die Person bei einer Krankenkasse nach § 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch versichert ist. In der Rechtsverordnung können auch Regelungen zur Erfassung und Übermittlung von anonymisierten Daten über durchgeführte Schutzimpfungen getroffen werden.

(5) Die obersten Landesgesundheitsbehörden können bestimmen, dass die Gesundheitsämter unentgeltlich Schutzimpfungen oder andere Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe gegen bestimmte übertragbare Krankheiten durchführen. Die zuständigen Behörden können mit den

Maßnahmen nach Satz 1 Dritte beauftragen. Soweit die von der Maßnahme betroffene Person gegen einen anderen Kostenträger einen Anspruch auf entsprechende Leistungen hat oder einen Anspruch auf Erstattung der Aufwendungen für entsprechende Leistungen hätte, ist dieser zur Tragung der Sachkosten verpflichtet. Wenn Dritte nach Satz 2 beauftragt wurden, ist der andere Kostenträger auch zur Tragung dieser Kosten verpflichtet, soweit diese angemessen sind.

(6) Das Bundesministerium für Gesundheit wird ermächtigt, durch Rechtsverordnung mit Zustimmung des Bundesrates anzuordnen, dass bedrohte Teile der Bevölkerung an Schutzimpfungen oder anderen Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe teilzunehmen haben, wenn eine übertragbare Krankheit mit klinisch schweren Verlaufsformen auftritt und mit ihrer epidemischen Verbreitung zu rechnen ist. Das Grundrecht der körperlichen Unversehrtheit (Artikel 2 Abs. 2 Satz 1 Grundgesetz) kann insoweit eingeschränkt werden. Ein nach dieser Rechtsverordnung Impfpflichtiger, der nach ärztlichem Zeugnis ohne Gefahr für sein Leben oder seine Gesundheit nicht geimpft werden kann, ist von der Impfpflicht freizustellen; dies gilt auch bei anderen Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe.

(7) Solange das Bundesministerium für Gesundheit von der Ermächtigung nach Absatz 6 keinen Gebrauch macht, sind die Landesregierungen zum Erlass einer Rechtsverordnung nach Absatz 6 ermächtigt. Die Landesregierungen können die Ermächtigung durch Rechtsverordnung auf die obersten Landesgesundheitsbehörden übertragen. Das Grundrecht der körperlichen Unversehrtheit (Artikel 2 Abs. 2 Satz 1 Grundgesetz) kann insoweit eingeschränkt werden.

Schutzimpfungen als wirksame Primärprävention

Schutzimpfungen zählen zu den wirkungsvollsten und kostengünstigsten präventiven Maßnahmen der modernen Medizin. Sie schützen nicht nur individuell, sondern führen auch zu einem Kollektivschutz der Bevölkerung. Ist der Anteil geimpfter Personen hoch, so findet der Erreger nicht mehr genug empfängliche Personen, die Krankheit kann sich nicht ausbreiten. Dieser Nutzen für den Gesundheitsschutz der Allgemeinbevölkerung setzt jedoch erst ein, wenn ausreichende Impfquoten erzielt werden. Der Prozentsatz an Personen, die in einer Bevölkerung geimpft sein müssen, um einen sicheren Kollektivschutz zu gewährleisten, ist dabei für jede Infektionskrankheit unterschiedlich hoch. Für die Diphtherie liegt der erforderliche Anteil Geimpfter bei mindestens 80 %, für Mumps bei ca. 90 % und für Masern bei 95 %. Empfehlungen für die Durchführung von Impfungen in Deutschland werden jährlich von der STIKO am Robert Koch-Institut (RKI) herausgegeben und kontinuierlich an den aktuellen Wissensstand und den konkreten Bedarf angepasst (RKI, 2007).

Der Impfstatus aus dem KiGGS-Survey

Der Impfstatus der Bevölkerung als wichtiger Indikator für gesundheitliche Prävention wurde auch bei 93,3 % (16.460) der untersuchten Kinder und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren im bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS) erfasst (zuletzt Poethko-Müller et al., 2007). Grundlage waren die vorgelegten Impfausweise. Beurteilt wurden Impfungen gegen Tetanus (Wundstarr-

krampf), Diphtherie (lebensgefährliche, bakterielle Erkrankung der oberen Atemwege), Poliomyelitis (Kinderlähmung), Pertussis (Keuchhusten), Hepatitis B (Leberentzündung), Haemophilus influenzae Typ B (lebensgefährliche, entzündliche Erkrankung im Hals-Nasen-Ohren-Bereich; Hib) sowie Masern, Mumps und Röteln (MMR). Die nachfolgend dargestellten Angaben von Impfquoten für die gesamte Gruppe der Kinder und Jugendlichen beziehen sich auf Zwei- bis 17-Jährige. Sie stellen weder die niedrigeren Impfquoten bei Kindern bis zum 15. Lebensmonat dar (erst zu diesem Zeitpunkt muss nach Empfehlungen der STIKO eine zeitgerechte Grundimmunisierung abgeschlossen sein), noch den hohen Anteil verspätet gegebener Impfungen in den ersten beiden Lebensjahren. Beeinflusst sind die Impfquoten jedoch zum Teil dadurch, dass für die KiGGS-Teilnehmer aus den Geburtsjahrgängen 1985 bis 2006 für einige Impfungen deutlich unterschiedliche Impfempfehlungen bestanden. So wurden die allgemeinen Impfempfehlungen für die Pertussis-Impfung, die Hib-Impfung und eine zweite Masernndosis erst im Jahr 1991 durch die STIKO ausgesprochen und erst seit 1995 wird die Hepatitis B-Impfung für alle Kinder und Säuglinge empfohlen.

Die Grundimmunisierung gegen Tetanus, Diphtherie, Polio und Hib wird bei Kindern in Deutschland weitgehend durchgeführt. 93 % aller untersuchten Kinder im Alter von über zwei Jahren in Deutschland haben eine vollständige Grundimmunisierung gegen Tetanus erhalten. Die Quoten der Impfungen gegen Diphtherie liegen mit 92,6 % nur geringfügig unter denen für Tetanus. Dennoch können aktuell nur 77,6 % der Kinder im Alter von mindestens zwei Jahren als altersgerecht gegen Tetanus geimpft gelten. Nicht oder verspätet gegebene Auffrischungsimpfungen bedingen den niedrigen Anteil ausreichend gegen Tetanus und Diphtherie geimpfter Kinder. 90,8 % der Kinder haben eine vollständige Grundimmunisierung gegen Poliomyelitis und 65,8 % gegen Hepatitis B erhalten. 77,1 % der Kinder im Alter von über 24 Monaten sind vollständig gegen Hib grundimmunisiert, und 69,5 % haben eine vollständige Grundimmunisierung gegen Pertussis erhalten.

Gegen Masern sind 93,6 % der Kinder mindestens einmal geimpft, bei drei Vierteln dieser Kinder wurde auch eine zweite Masernimpfung durchgeführt. Die Quoten sowohl für die erste als auch zweite Mumpsimpfdosis liegen nur geringfügig unter denen der Masernimpfungen und weisen ebenso für die zweite Impfdosis besondere Defizite auf. Im Vergleich zur Masernimpfung haben noch weniger Kinder und Jugendliche eine erste und zweite Röteln-Impfung erhalten. Auch in Bezug auf Röteln besteht das Ziel, für die erste und zweite Impfung jeweils eine Durchimpfung von 95 % zu erreichen. Während die Impfquoten in Deutschland für die allermeisten Impfungen keine Geschlechtsunterschiede aufweisen, zeigen doch die Daten der Röteln-Impfquoten, dass die 14- bis 17-jährigen Jungen in dieser Altersgruppe noch seltener gegen Röteln geimpft sind als Mädchen. In den jüngeren

Altersgruppen sind diese Geschlechtsunterschiede auch bei der Röteln-Immunisierung nicht vorhanden. Dies mag damit zusammenhängen, dass Mädchen durch häufigere Arztkontakte, v.a. bei ihren Gynäkologen, häufiger auf diese Impfung hingewiesen werden. Im früheren Lebensalter übernehmen dagegen Kinderärzte im Rahmen der U3-U9-Untersuchungen die Beratung und Überprüfung des Impfstatus bei allen Kindern, unabhängig vom Geschlecht.

Defizite bestehen also bei der zeitgerechten und vollständigen Inanspruchnahme von Impfungen. Insbesondere die im sechsten bis siebten Lebensjahr fälligen Auffrischimpfungen gegen Tetanus und Diphtherie werden sehr häufig zu spät oder gar nicht verabreicht, die zweiten Masernimpfungen fehlen bei einem Viertel der Kinder und Jugendlichen.

Im Vergleich zwischen den alten und neuen Bundesländern differieren die Impfquoten der vollständigen Grundimmunisierungen gegen Tetanus, Diphtherie, Polio und Hepatitis B kaum noch. Sehr deutliche Ost-West-Unterschiede zeigen sich jedoch (bedingt vorrangig durch ältere Kinder und Jugendliche) bei der Durchimpfung gegen Pertussis, Masern und Röteln (vor allem hinsichtlich der zweiten Impfdosis) sowie bei der Inanspruchnahme von Auffrischimpfungen. So haben fast drei Viertel der Sieben- bis Zehnjährigen in den neuen Bundesländern bereits die Tetanusauffrischimpfung erhalten, jedoch nur etwas mehr als die Hälfte der gleichaltrigen Kinder in den alten Bundesländern.

Die Impfquoten sind bei Kindern und Jugendlichen aus Familien mit mittlerem sozioökonomischem Status höher als in Familien mit niedrigem und hohem Sozialstatus. Diese Unterschiede sind bei den meisten Impfungen kaum bedeutsam. Ein deutlicher Unterschied zwischen den Sozialstatusgruppen besteht jedoch bei der Maserndurchimpfung: Kinder und Jugendliche aus Familien mit hohem Sozialstatus werden seltener gegen Masern geimpft als Kinder und Jugendliche aus Familien mit niedrigem oder mittlerem sozialen Status.

Die differenzierte Betrachtung der Durchimpfung von Kindern und Jugendlichen mit Migrationshintergrund zeigt, dass das wichtigste Differenzierungsmerkmal im Hinblick auf die im KiGGS erfassten Impfungen ist, ob die Geburt des Kindes in Deutschland stattgefunden hat oder das Kind erst nach der Geburt zugewandert ist: Während in Deutschland geborene Kinder mit Migrationshintergrund nicht schlechter geimpft sind als Kinder ohne Migrationshintergrund, haben die Kinder und Jugendlichen, die nach der Geburt zugewandert sind, einen deutlich schlechteren Impfstatus, wobei hier auch Dokumentationsdefizite eine Rolle spielen dürften.

Zusammenfassend betrachtet, bestehen in Deutschland trotz insgesamt hoher Impfquoten noch immer deutliche Defizite bei der Immunisierung gegen Pertussis

und Hepatitis B, den zweiten Impfungen gegen Masern, Mumps und Röteln sowie bei den Auffrischimpfungen gegen Tetanus und Diphtherie. Darüber hinaus bestehen bei einigen Impfungen (wie z.B. Masern und Pertussis) teilweise deutliche Unterschiede in der Durchimpfung zwischen den Alters- und Sozialstatusgruppen, zwischen Kindern aus den neuen bzw. alten Bundesländern und zwischen zugewanderten bzw. in Deutschland geborenen Kindern mit Migrationshintergrund und Kindern ohne Migrationshintergrund. Diese Defizite können nicht nur zu individuellen Gesundheitsgefährdungen führen, sondern sind auch für den umfassenden Gesundheitsschutz der Bevölkerung relevant.

Wie wirken Impfungen?

Bei einer Impfung wird der Körper einem abgeschwächten Krankheitserreger oder Teilen davon ausgesetzt und so zu einer immunologischen Abwehrreaktion angeregt. Diese hat zur Folge, dass bei einem Kontakt mit dem wirklichen Erreger dieser abgewehrt wird und die Krankheit sich nicht oder nur sehr abgeschwächt entwickelt.

Bei den Impfungen gegen die im Kindesalter auftretenden Infektionskrankheiten ist es generell ratsam, dass so früh wie möglich mit der Impfung begonnen wird, um eine Krankheit möglichst zuverlässig zu verhindern. Das Kind sollte zum Zeitpunkt der Impfung aber schon ein ausreichend leistungsfähiges immunologisches System entwickelt haben. Daher impft man in der Regel erst ab dem dritten Lebensmonat, denn nicht alle Impfstoffe sind in jedem Alter verträglich.

Impfungen können mittelschwere und schwere Nebenwirkungen haben. Nur, wenn sie nicht häufiger als „sehr selten“ sind (weniger als ein Behandler von 10.000; < 0,01 %), werden Impfungen zugelassen. Dabei wird eine Schadenshäufigkeit der Impfung gegen die Häufigkeit eines Schadens aufgrund der Infektion, gegen die geimpft werden soll, abgewogen. Die Schadenshäufigkeit einer Impfung ist also bereits aufgrund der Zulassungsbedingungen nahezu konstant. Hingegen sind die Häufigkeit der Infektion, die verhindert werden soll, sowie die Schwere des Verlaufs einer Infektion erheblich variabel und vom Alter einer Person, von ihren Ernährungsbedingungen sowie von ihren Lebensbedingungen generell abhängig. Dies führt dazu, dass das Verhältnis von Nutzen zu Schaden von Staat zu Staat unterschiedlich sein und sich außerdem über die Zeit ändern kann.

Dass durch Impfungen bestimmte Unterarten des jeweiligen Infektionserregers selektiert werden, kann als Nebenwirkung auf Bevölkerungsebene gesehen werden. Impfungen treffen nie alle Typen eines Erregers, sodass Unterarten, manchmal auch im Sinne von so genannten „Problemkeimen“, übrig bleiben, gegen die die Impfung ohne Wirkung bleibt. Dies konnte z.B. bei der Polio-Impfung nachge-

wiesen werden (Dowdle et al., 2003). Klassisch ist es relevant für Pneumokokken, aber auch bei der Varizellen-Impfung gibt es Hinweise auf selektierte Infektionskeime (Chaves et al., 2007). Dies kann vor allem im Rahmen einer steigenden Mobilität eine Rolle spielen, da trotz einer Impfung im Heimatland eine Infektion im Reiseland mit anderen Erreger-Subtypen durchaus in einzelnen Fällen möglich ist.

Was ist das Ziel von Impfungen?

Impfungen sind Schutzmaßnahmen, die unterschiedliche Schutzbedürftige im Blick haben. Sie stehen damit zwischen den Elementen der individual- und bevölkerungsmedizinischen Prävention (Nuffield Council of Bioethics, 2007).

Zielsetzungen einer Impfung können sein:

- Der individuelle Schutz

Die Impfung dient dem individuellen Schutz vor einer Infektionskrankheit. Die Infektion wird im Falle des Auftretens nicht von Mensch zu Mensch weitergegeben. Ein Beispiel ist die Tetanus-Impfung. Bei solchen Impfungen gibt es keinen medizinischen Grund für eine Impfverpflichtung, da keine Gefährdung Dritter durch nicht geimpfte Personen besteht.

- Der individuelle Schutz und der Schutz der Bevölkerung

Die Impfung dient dazu, dass der geimpfte Einzelne die Erkrankung nicht bekommen wird und andere nicht infizieren kann. Das Risiko der Ansteckung besteht dann allerdings nur für diejenigen, die sich selbst entschieden haben, sich und/oder ihre Kinder nicht impfen zu lassen. Das Argument der eigenen Entscheidung gilt allerdings nicht für Menschen, die sich aufgrund einer Erkrankung, Schwangerschaft oder immunologischen Schwäche (noch) nicht impfen lassen können (z.B. Pertussis, Röteln).

- Der Schutz der Bevölkerung oder eines definierten Bevölkerungsanteils

Die Impfung dient nicht – oder heute nicht mehr – primär dem eigenen Schutz des Geimpften, sondern der Eradikation (Ausrottung) eines Keimes und damit der Erkrankung auf Bevölkerungsebene. Ein Beispiel für ein erfolgreiches Programm ist die Pockenimpfung, ein Beispiel für ein bisher immer noch nicht ganz erfolgreiches Programm ist die Polio-Impfung, und ein Beispiel für einen entsprechenden Versuch der Eradikation weltweit ist die Hepatitis B-Impfung. Will man die Eradikation eines Erregers erreichen, muss

man die Bevölkerung zu einer hohen Impfbeteiligung mit Raten um etwa 85 % und höher bringen (Silman & Allwright, 1988). Bei Masern werden 95 % als notwendige Rate angegeben. Auch hier können, wie bei der Früherkennung, der individuelle Nutzen und der bevölkerungsmedizinische Nutzen konkurrierende Ziele sein.

Die Impfeempfehlungen der STIKO

Impfeempfehlungen werden in Deutschland von der STIKO ausgesprochen. Bei der STIKO handelt es sich um eine öffentlich-rechtliche Einrichtung, also eine Einrichtung unter staatlicher Aufsicht, aber mit freiem Entscheidungsraum. Die Mitglieder der STIKO werden, wie gesetzlich festgelegt, berufen. Ihre Empfehlungen werden nach einer Entscheidung des G-BA als Regelleistung von der GKV übernommen. Aufgabe der STIKO ist es, auf Basis von vorliegenden Daten über den Nutzen und den Schaden von Impfungen, insbesondere solcher, die neu eingeführt werden sollen, diese Empfehlungen abzugeben. Der G-BA und die ihm zuarbeitenden Gremien haben bei deren Aufnahme in den Leistungskatalog der GKV neben Nutzen und Schaden auch die Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit zu prüfen.

Die derzeit von der STIKO empfohlenen Impfungen werden im Impfkalendar (Abbildung 6.1) aufgelistet.

Abbildung 6.1: Impfkalender für Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene

Impfstoff	Alter in						Alter in						
	Wochen	Monaten					Jahren						
		Säuglinge		Kleinkinder			Kinder		Jugendliche		Erwachsene		
	6	2	3	4	11-14	15-23	2-4	5-6	9-14	15-16	17	ab 18	ab 60
Tetanus		G1	G2	G3	G4	N	N	A1	A2		N	A (ggf. N) ^e	
Diphtherie		G1	G2	G3	G4	N	N	A1	A2		N	A (ggf. N) ^e	
Pertussis		G1	G2	G3	G4	N	N	A1	A2		N	A (ggf. N) ^e	
Hib <i>H. influenzae Typ b</i>		G1	G2 ^c	G3	G4	N	N						
Poliomyelitis		G1	G2 ^c	G3	G4	N	N		A1		N	ggf. N	
Hepatitis B		G1	G2 ^c	G3	G4	N			N				
Pneumokokken ^a		G1		G2	G3	N						S ^g	
Rotaviren	G1 ^b	G2	(G3)										
Meningokokken C					G1 (ab 12 Monaten)				N				
Masern					G1	G2			N			S ^f	
Mumps, Röteln					G1	G2			N				
Varizellen					G1	G2			N				
Influenza												S*	
HPV Humane Papillomviren							G1 ^d	G2 ^d	N ^d				
Herpes Zoster												S	

G = Grundimmunisierung (in bis zu 4 Teilimpfungen G1 – G4), A = Auffrischung, S = Standardimpfung, N = Nachholimpfung (Grund- bzw. Erstimmunisierung aller noch nicht Geimpften bzw. Komplettierung einer unvollständigen Impfserie)

*jährlich

a Frühgeborene erhalten eine zusätzliche Impfstoffdosis im Alter von drei Monaten, d. h. insgesamt vier Impfstoffdosen

b Die erste Impfung sollte bereits ab einem Alter von sechs Wochen erfolgen, je nach Impfstoff sind zwei bzw. drei Impfstoffdosen im Abstand von mindestens 4 Wochen erforderlich

c Bei Anwendung eines monovalenten Impfstoffes kann diese Dosis entfallen

d Standardimpfung für Mädchen und Jungen im Alter von neun bis 14 Jahren mit zwei Impfstoffdosen im Abstand von mindestens fünf Monaten, bei Nachholimpfung beginnend im Alter über 14 Jahren oder bei einem Impfabstand von unter fünf Monaten zwischen erster und zweiter Dosis ist eine dritte Dosis erforderlich (Fachinformation beachten)

e Td-Auffrischung alle zehn Jahre. Die nächste fällige Td-Impfung einmalig als Tdap- bzw. bei entsprechender Indikation als Tdap-IPV-Kombinationsimpfung

f Einmalige Impfung mit einem MMR-Impfstoff für alle nach 1970 geborenen Personen ≥ 18 Jahre mit unklarem Impfstatus, ohne Impfung oder mit nur einer Impfung in der Kindheit

g Impfung mit dem 23-valenten Polysaccharid-Impfstoff

Quelle: nach RKI, 2018a

Die ersten sechs in der Abbildung 6.1 angeführten Impfstoffe werden meist in einer Kombinationsimpfung verabreicht (Sechsfachimpfung). Masern, Mumps und Röteln werden ebenfalls meist kombiniert in einer Spritze geimpft (MMR), die Kombinationsimpfung Masern, Mumps, Röteln und Varizellen (MMRV) ist seit einiger Zeit ebenfalls möglich. Bei der Verwendung von Kombinationsimpfstoffen sind die Angaben des Herstellers zu den Impfabständen zu beachten sowie zur gleichzeitigen Gabe von anderen Impfstoffen. Der Zeitpunkt der empfohlenen Impfungen wird in Wochen, Monaten und Jahren angegeben. Die Impfungen sollten zum frühestmöglichen Zeitpunkt erfolgen. Die untere Grenze bezeichnet vollendete Lebensjahre bzw. Lebensmonate. Die obere Grenze ist definiert durch den letzten Tag des aufgeführten Alters in Jahren/Monaten; am Beispiel von neun bis 16 Jahren: Vom neunten Geburtstag bis zum Ende des 17. Lebensjahres (am letzten Tag vor dem 17. Geburtstag) sollte geimpft werden. Daneben gibt es auch Empfehlungen, die sich aus medizinischen und beruflichen Aspekten ableiten lassen.

Spezielle Aspekte bei HPV- und Masernimpfungen

1. HPV-Impfung zur Reduktion von Gebärmutterhalskarzinomen (vgl. Kapitel 4.8)

Bei der Entstehung von Gebärmutterhalskrebs spielt die Infektion mit humanen Papillomviren (HPV) eine wesentliche Rolle. Diese Viren lassen sich in unterschiedliche Typen unterteilen, von denen einige bei der Krebsentstehung beteiligt sind. Im Falle eines Kontaktes mit HPV durch sexuelle Kontakte kann es zu einer anhaltenden Ansiedlung der Viren z.B. im Bereich des Gebärmutterhalses kommen. Bei der ganz überwiegenden Mehrzahl der Menschen, die Kontakt mit dem Virus haben, wird dieses aber durch körpereigene Kräfte abgewehrt bzw. wieder beseitigt. Bei einigen Frauen persistiert das Virus, bei wiederum einem Teil dieser Frauen entwickelt sich ein Gebärmutterhalskarzinom (WHO, 2018a).

Der erste HPV-Impfstoff kam 2006 auf den Markt. Seinerzeit wurde von der STIKO die Impfung zunächst nur für Mädchen und junge Frauen im Alter von 12 bis 17 Jahren empfohlen. Bereits im Jahre 2014 wurde diese Empfehlung verändert: Es sollten nun die neun bis 14-jährigen Mädchen geimpft werden, die Impfung, so die STIKO, könnte auch bis zum 18. Lebensjahr nachgeholt werden. Im Jahre 2018 weitete sie die Empfehlung auch auf Jungen und junge Männer im Alter von neun bis 14 Jahren aus, auch hier kann die Impfung bis zum 18. Lebensjahr nachgeholt werden. Dies betrifft vor allem die Anwendung des Impfstoffes Gardasil® 9. Gardasil® 9 schützt gegen insgesamt neun HPV-Typen, darunter sieben Hochrisikotypen für Gebärmutterhalskrebs (16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) und gegen die beiden häufigsten Genitalwarzen auslösenden HPV-Typen 6 und 11. Ein anderer Impfstoff, Cervarix®, der auf dem deutschen Markt angeboten wird, kann ebenfalls ange-

wendet werden, wirkt aber weniger breit (er schützt als zwei-valente Impfung gegen die Hochrisiko-Typen 16 und 18). Es ist wichtig, sich vor dem ersten Geschlechtsverkehr impfen zu lassen, die Viren können aber auch über Oralsex in den Mund- und Rachenbereich gelangen und dort eine Infektion verursachen. Etwa 80 % der sexuell aktiven jungen Frauen und Männer im Alter von 15 bis 25 Jahren infizieren sich mit solchen Viren, bei etwa 10 % von ihnen bleiben sie im Genital-, After- oder Mund-Rachenbereich nachweisbar. Diese Viren können die betroffenen Hautzellen an allen Infektionsorten zu Krebsvorstufen verändern und in etwa zehn bis 30 Jahren zu Krebs führen. Als wichtigstes Alter für eine Impfung gilt der Zeitraum vom neunten bis zum 14. Lebensjahr, weil zu diesem Zeitpunkt 94 % der Mädchen und 97 % der Jungen noch keinen Sex hatten und damit frei von HPV sind. Hinzu kommt, dass in diesem Alter das Immunsystem sehr gut auf die Impfung anspricht und nur zwei Impfdosen erforderlich sind (RKI, 2018b).

Insgesamt gibt es mehr als 200 HPV-Typen, davon können 40 Infektionen auslösen. Da aber durch alle Impfstoffe nur Infektionen eines eingeschränkten, wenn auch wichtigen Anteils von HPV-Typen verhindert werden können, die Infektionen selber aber meist symptomfrei und unbemerkt verlaufen, ist ein HPV-Früherkennungstest auch für geimpfte Mädchen und junge Frauen notwendig, der sog. Pap-Test (benannt nach dem Erfinder Papanicolaou). Er wurde entwickelt, um Zervixkarzinome und deren Vorstufen im Rahmen einer mikroskopischen Untersuchung nach einem Zellabstrich am Gebärmutterhals rechtzeitig erkennen zu können. Der Pap-Test ist aber nicht sehr gut geeignet, um Vorstufen diagnostizieren zu können (Klug, 2019 zit. nach Uhlmann, 2019). Neben dem Pap-Test dient daher auch der sog. HPV-Test zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs. Laut Studienergebnissen kann der HPV-Test hochgradige Dysplasien möglicherweise besser erkennen als der Pap-Test. Der HPV-Test wird nicht routinemäßig eingesetzt, sondern zählt aktuell zu den Angeboten im IGeL-Katalog (IQWiG, 2011 und 2014). Ab dem 01.01.2020 haben aber alle Frauen ab dem 35. Lebensjahr alle drei Jahre einen Anspruch auf ein kombiniertes *Screening* im Sinne einer sog. Ko-Testung. Diese besteht aus einem PAP-Abstrich und einem HPV-Test. Mit den schon verfügbaren HPV-Tests können HPV-DNA oder HPV-Onkogen-mRNA nachgewiesen werden. Daher werden diese Tests zur Abklärung unklarer zytologischer Befunde, grenzwertiger zytologischer Auffälligkeiten oder leichter Dysplasien eingesetzt. Mit solchen Tests ist es auch möglich, Hochrisiko-HPV-Typen, die ein besonders hohes onkogenes Potenzial haben, also z.B. HPV 16 und 18 sowie dauerhaft vorkommende Infektionen, zu diagnostizieren (s. auch S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Nr. 015/027OL)).

Mit dem Pap-Test werden ca. 50 % der Vorstufen entdeckt. Der HPV-Test erkennt ca. 90 % der Vorstufen, deswegen ist er in vielen Ländern schon seit Jahren Stan-

dard. In Deutschland wird der Pap-Test häufiger durchgeführt als in anderen Ländern, bisher sollten schon 20-jährige Frauen an dieser Vorsorgeuntersuchung jährlich teilnehmen. „Nach den Richtlinien der WHO hingegen soll sich eine Frau ohne HPV-Infektion frühestens nach fünf Jahren erneut testen lassen.“ (Uhlmann, 2019). „Fakt ist, man muss nicht jährlich zum Pap-Abstrich, wenn [...] die Vorsorgeuntersuchung] mit hoher Qualität durchgeführt wird“ (Klug, 2019, zit. nach Uhlmann, 2019, 14), d.h. wenn gleichzeitig ein HPV-Test gemacht wird. Fast alle Frauen bevorzugen nach einer Wolfsburger Studie einen Fünf-Jahresabstand statt einer jährlichen Untersuchung (Müller, 2019).

Bestätigt sich eine HPV-Infektion, wird die Stelle weggeätzt, gelasert oder operativ kegelförmig ausgeschnitten (Konisation). Pro Jahr wird dieser operative Eingriff bei 56.000 Frauen durchgeführt (RKI, 2018c). Die Impfung bietet also keinen hundertprozentigen Schutz. Bisher ist nur belegt, dass Vorstufen einiger Krebsarten verhindert werden. Es ist also keine Impfung gegen Krebs, wie oftmals leichthin gesagt wird. Denn ob sie tatsächlich zu weniger Krebsfällen führt, wird sich erst in Zukunft zeigen. Derzeit sind nur etwa zwischen 22,4 % (in Bayern) und 52 % (in Mecklenburg-Vorpommern) der 15-jährigen Mädchen geimpft, obwohl die Impfung sinnvoll zur Vorbeugung von Vorstufen von Gebärmutterhals- und Scheidenkrebs sowie von Genitalwarzen wirkt. In den alten Bundesländern sind es in der genannten Altersgruppe der 15-jährigen Mädchen im Durchschnitt nur 29,1 %, in den neuen 46,2 % (RKI, 2018b). Eine aktuelle deutsche Analyse zeigt, dass mittlerweile jeder fünfte geimpfte Jugendliche männlich ist. Etwa 60 % der geimpften Kinder und Jugendlichen ist zum Zeitpunkt der Impfung zwischen 12 und 15 Jahre alt (Insight Health, 2019). Für Jungen wird der Impfstoff Gardasil® 9 empfohlen. Für den Impfstoff Cervarix® kann eine solche positive Empfehlung derzeit trotz einer vorhandenen Zulassung u.E. noch nicht ausgesprochen werden (vgl. Kap. 4.8 und Garland et al., 2016).

Eine gerade erschienene Metaanalyse aus Kanada, in der die Daten von 60 Mio. HPV-geimpften Mädchen, Frauen und Jungen ausgewertet wurden, zeigt einen deutlichen Rückgang von Genitalwarzen, Hochrisiko-HPV-Infektionen und zervikalen intraepithelialen Neoplasien und damit den Vorstufen von Gebärmutterhalskrebs seit Einführung der HPV-Impfung (Drolet et al., 2019). Daher sollte die Forderung der WHO umgesetzt werden, die Impfquote bei möglichst vielen Mädchen, jungen Frauen und auch Jungen noch vor dem ersten Sexualkontakt zu erhöhen.

Allerdings sollte bei der Durchführung der HPV-Impfung der Hinweis auf die Teilnahme an der Krebsfrüherkennung zur Pflicht gemacht werden. Das Problem dabei ist, dass man Kinder impft, aber auf etwas hinweisen muss, was erst im Erwachsenenalter Bedeutung bekommt. Dies verringert die Akzeptanz der Impfung:

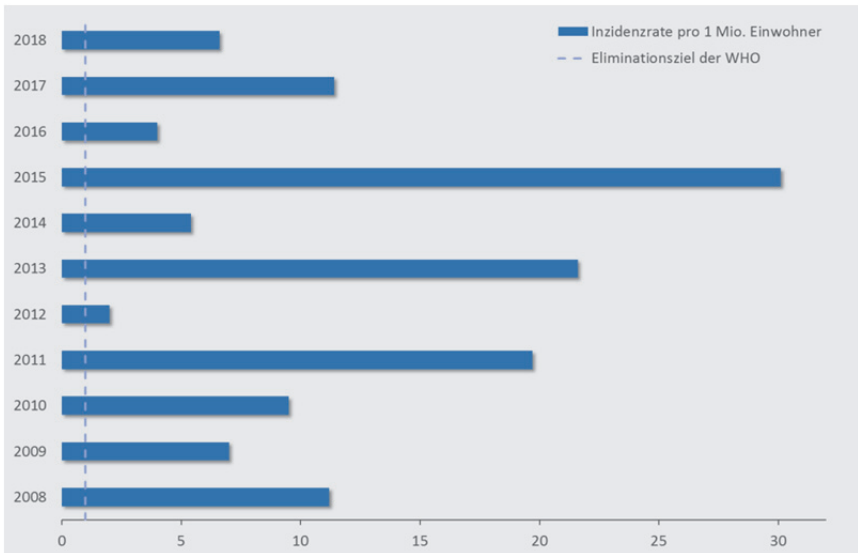
Klärt der Arzt deutlich über die genannten Zusammenhänge auf, hängt es sehr von einer sachgerechten Kommunikation ab, damit die Jugendlichen den perspektivischen Sinn – berechtigt oder nicht – und Nutzen der Impfung verstehen. Es sollte erreicht werden, dass sich die Impfteilnahme an der HPV-Impfung erhöht, weil dadurch die individuelle Vorbeugung einerseits und das bevölkerungsorientierte Ziel der Verringerung von HPV-Infektionen andererseits erreicht werden könnte.

2. Zwischen individueller Prävention, Gemeinschaftsschutz und Impfpflicht: Die Diskussion um die Masernimpfung

Keine Impfung wird in der Öffentlichkeit mehr diskutiert als die Impfung gegen Masern. Die meisten Eltern und Experten sind sich darin einig, dass kein Kind mehr unter dieser Krankheit leiden müsste und dass sie ähnlich wie die Kinderlähmung bei einer konsequenten Berücksichtigung der Impfempfehlung (s. Abbildung 6.1) eradiziert werden könnte. Bereits seit den 1960er Jahren werden effektive und auch sichere, dabei noch kostengünstige Impfstoffe gegen diese hoch ansteckende Erkrankung angeboten, trotzdem nimmt die Anzahl der Erkrankten nach Jahren des Rückgangs in Europa wieder zu. Im Jahr 2018 waren es mehr als 82.000 Fälle (WHO, 2019c). Diese Entwicklung gilt auch für Deutschland:

Zwar gab es insgesamt seit Einführung der Meldepflicht in Deutschland im Jahre 2001 einen starken Rückgang der Masern von 6.040 auf 543 Fälle in 2018, jedoch stagniert diese Anzahl seit 2007 mit Schwankungen abhängig vom Ausbruchsgeschehen (Matysiak-Klose & Santibanez, 2018, 325; RKI, 2019a). So kommt es nach Jahren mit niedrigen Inzidenzraten immer wieder zu steigenden Neuerkrankungszahlen durch endemische Transmissionsketten, wie von Oktober 2014 bis Mai 2015 in Berlin beim größten Ausbruchsgeschehen seit Beginn der Meldepflicht (vgl. Abbildung 6.2) (Razum et al., 2016). Begründen lassen könnte sich diese Entwicklung mit der vergleichsweise hohen Bevölkerungsdichte in Deutschland. Außerdem stellen externe Einflüsse wie eine Einreise oder Einwanderung aus anderen Ländern ein Risiko für so genannte „importierte Fälle“ dar (Razum et al., 2016, 329). Die am RKI angesiedelte Nationale Verifizierungskommission Masern/Röteln (NAVKO) geht nach einer kritischen Prüfung der Daten davon aus, dass es sich bei Ausbrüchen von 2011 bis 2012 sowie 2013 bis 2015 um eine endemische Übertragung importierter Masernviren handelt (Razum et al., 2016); dies alles vor dem Hintergrund, dass die WHO als Ziel einer erfolgreichen Elimination der Masernerkrankungen eine Häufigkeit von unter einem Fall pro Million Einwohner ausgerufen hat. Deutschland hat diese Marke seit Jahren verfehlt (s. Abbildung 6.2).

Abbildung 6.2: Maserninzidenzraten 2008 – 2018 in Deutschland im Vergleich zum Eliminationsziel der WHO



Quelle: Eigene Darstellung nach RKI, 2019a

Innerhalb Deutschlands divergiert die Anzahl an Maserninfektionen stark je nach Bundesland (vgl. Tabelle 6.2). Während es vor einigen Jahren eher in den westlichen Ländern hohe Inzidenzraten gab, gleicht sich das Verhältnis zwischen Ost und West inzwischen an (BMG, 2015, 17). Die höchste Neuerkrankungsrate in den Jahren 2017 und 2018 gab es in Nordrhein-Westfalen. Ebenfalls hohe Neuerkrankungsraten lagen 2018 in Bayern, Baden-Württemberg und Berlin vor. Die niedrigste Rate verzeichnete in beiden Jahren das Saarland, gefolgt von Thüringen und Mecklenburg-Vorpommern mit jeweils einem Masernfall (RKI, 2019a).

Im hohen Alter nimmt die Inzidenzrate für Masern jedoch wieder ab, sodass in der Altersgruppe ab 70 Jahre fast keine Fälle mehr auftreten (RKI, 2018d, 164f). Konstant hoch ist die Neuerkrankungsrate bei Kindern im ersten Lebensjahr, da diese noch nicht gegen die Infektion geimpft werden können und von der Immunität innerhalb der Bevölkerung abhängig sind. Die Inzidenz in dieser Altersgruppe beläuft sich im Jahr 2017 auf 1,6 Fälle je Million Kinder (RKI, 2018d, S. 164). Insgesamt sprechen Epidemiologen von einer heterogenen Verteilung der Masernfälle in der gesamten Bundesrepublik hinsichtlich des Ortes, Alters und Geschlechts sowie der ethnischen und sozialen Gruppenzugehörigkeit. Folglich ist das Risiko für

große Ausbruchsgeschehen und endemische Übertragungen bisher unkalkulierbar und hoch (BMG, 2015).

Für die Grundimmunisierung gegen das Masernvirus sind zwei Impfdosen vorgesehen. Historisch betrachtet wird die einmalige Masernimpfung bereits seit 1966 in der ehemaligen DDR und seit 1974 in Westdeutschland durchgeführt. In der ehemaligen DDR bestand ab 1970 eine Pflicht für die einmalige Impfung gegen Masern bei Kindern, während in den alten Bundesländern ab 1974 lediglich eine Empfehlung der STIKO vorlag (Poethko-Müller & Schmitz, 2013). Die Einführung der zweiten Impfdosis fand erst einige Jahre später statt, 1986 für alle Kinder in der ehemaligen DDR und 1991 in Westdeutschland. Dabei sollte die zweite Impfdosis erst ab dem sechsten Lebensjahr verabreicht werden. Im Zuge der Wiedervereinigung wurde 1990 die Pflichtimpfung aufgehoben und die Empfehlungen der STIKO für die gesamte Bundesrepublik geltend gemacht. Seit 2001 wird zudem empfohlen, die zweite Impfdosis bereits im zweiten Lebensjahr zu verabreichen (Klein et al., 2012).

Tabelle 6.2: Masern-Fallzahlen und Inzidenzraten für 2017 und 2018 nach Bundesland

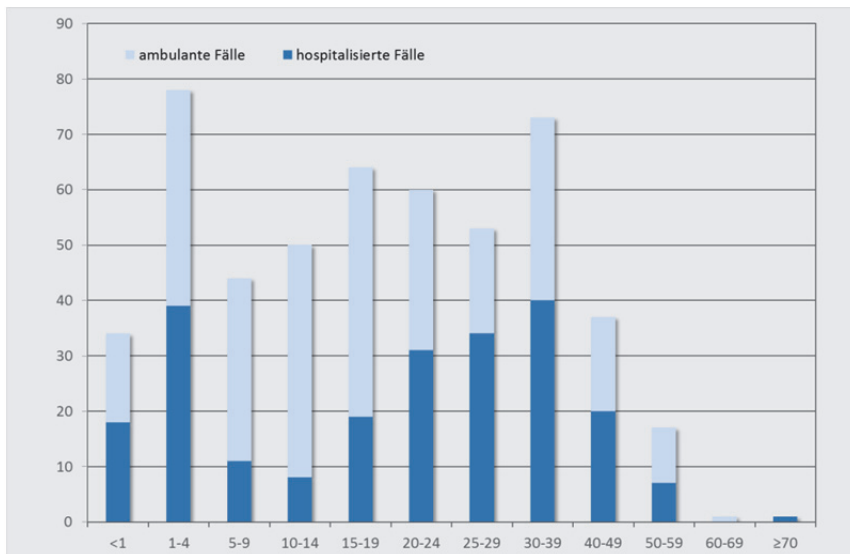
Bundesland	2017		2018	
	Fallzahl	Inzidenz/1 Mio. Einwohner	Fallzahl	Inzidenz/1 Mio. Einwohner
Baden-Württemberg	53	4,9	89	8,1
Bayern	59	4,6	108	8,3
Berlin	69	20	30	8,1
Brandenburg	8	3,2	12	4,8
Bremen	3	4,5	2	2,9
Hamburg	8	4,5	14	7,6
Hessen	76	12,5	25	4,0
Mecklenburg-Vorpommern	1	0,6	1	0,6
Niedersachsen	15	1,9	18	2,3
Nordrhein-Westfalen	520	29,1	211	11,8
Rheinland-Pfalz	21	5,2	9	2,2
Saarland	2	2	0	0,0
Sachsen	69	16,6	8	2,0
Sachsen-Anhalt	9	3,8	10	4,5
Schleswig-Holstein	10	3,9	5	1,7
Thüringen	6	2,7	1	0,5
Gesamt	929	11,4	543	6,6

Quelle: RKI, 2019a; Destatis, 2018

Zudem zeigt sich seit 2003 eine Altersverschiebung der Masernfälle in Deutschland. Waren bis dahin eher Kinder unter neun Jahren von der Erkrankung betroffen, entfallen nun die Hälfte der Fälle auf junge Erwachsene ab 20 Jahren (BMG, 2015, 17; RKI, o. J.).

Die Hospitalisierungsraten der unterschiedlichen Altersgruppen scheinen auch auf unterschiedliche Schweregrade des Krankheitsverlaufs hinzudeuten. Menschen, die älter als 20 Jahre sind, werden bei einer Maserninfektion eher im Krankenhaus behandelt (Abbildung 6.3).

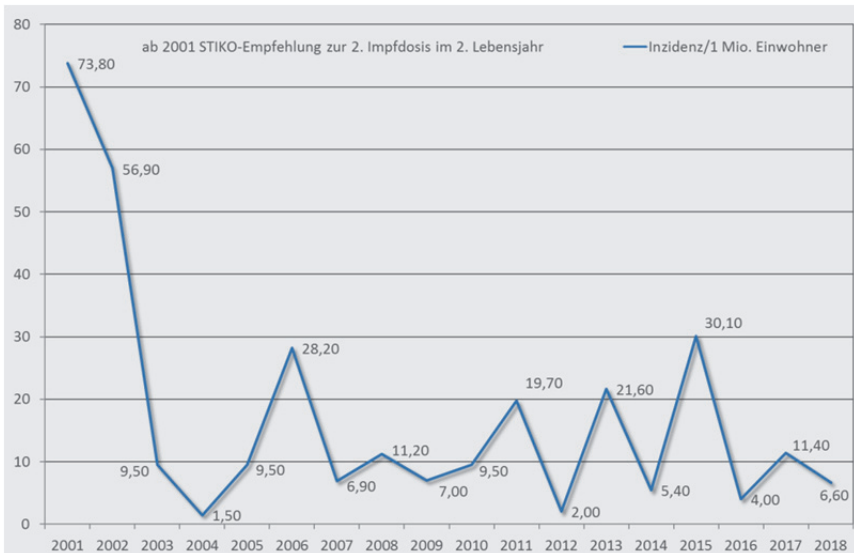
Abbildung 6.3: Hospitalisierungsraten Masern nach Alter im Jahr 2018



Quelle: Eigene Darstellung nach RKI, 2019a

Nach einem massiven Abfall der Kurve (Abb. 6.4) nach 2001 auf den bisherigen Tiefstwert von 1,5 Masernfällen pro Million Einwohner im Jahr 2004 pendelt sich die Rate der gemeldeten Masernfälle pro Million Einwohner auf einem relativ niedrigen Niveau ein. Daher ist es auch sehr überraschend, dass aufgrund der Entwicklung der Masern-Inzidenzen nun – ohne zunächst über andere Maßnahmen nachzudenken (bessere Informationen, Erinnerungsmaßnahmen, Impfkampagnen etc.) – eine Impfpflicht in die politische Diskussion gebracht wird (BMG, 2019).

Abbildung 6.4: Masern-Inzidenzen pro 1 Mio. Einwohner nach Jahren



Quelle: nach RKI, 2019

Gegenwärtig wird die erste Gabe des Masernimpfstoffes von der STIKO zwischen dem elften und 14. Lebensmonat und somit zum Zeitpunkt der Früherkennungsuntersuchung U6 empfohlen (STIKO, 2018a). Bei einem akuten Ausbruchsgeschehen oder einer Unterbringung in einer Gemeinschaftseinrichtung können Säuglinge bereits ab dem neunten Lebensmonat geimpft werden. In Ausnahmefällen sind nach einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung sogar Impfungen ab dem sechsten Lebensmonat möglich. Die STIKO merkt jedoch an, dass es sich hierbei um einen *Off-label-use* handelt und keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit in diesem Lebensalter vorliegen. Die Konsequenz einer derart frühen Erstimpfung ist aber, dass für einen vollständigen Schutz dennoch auch die beiden

empfohlenen Grundimmunisierungen in den üblichen Zeiträumen gegeben werden müssen, sodass diese Kinder insgesamt dreimal gegen Masern geimpft werden. Im frühesten Kindesalter ist die Immunität durch die Impfung aber noch nicht ausreichend (STIKO, 2018b). Darüber hinaus sollte darauf geachtet werden, dass solche besonders jungen Säuglinge möglichst nur Kontakt mit geimpften Personen haben sollten, um sie vor einer Maserninfektion zu schützen. Ihr Immunsystem ist längst noch nicht so „abwehrbereit“ wie in den späteren Monaten (STIKO, 2013).

Die zweite Impfdosis der Grundimmunisierung gegen Masern sollte nach dem aktuellen Impfschema zwischen dem 15. und 23. Lebensmonat, spätestens im Rahmen der Früherkennungsuntersuchung U7 verabreicht werden. Der Mindestabstand zur ersten Impfdosis beträgt demzufolge vier Wochen (STIKO, 2018a). Grundsätzlich sollte die Grundimmunisierung schnellstmöglich, jedoch in jedem Fall vor dem 24. Lebensmonat, abgeschlossen werden, um einen frühzeitigen Schutz der Kleinkinder und Säuglinge zu gewährleisten, da diese Gruppe besonders anfällig für Infektionen ist (STIKO, 2018b). Die zweite Impfdosis ist nötig, um eine ausreichende Immunität aufzubauen, denn laut einer systematischen Übersichtsarbeit beträgt die Impfeffektivität der ersten Masernimpfung bei Menschen ab neun Monaten im Median lediglich 91 % und ist somit nicht ausreichend, um eine Herdenimmunität zu erzielen (Uzicanin & Zimmermann, 2011). Nach der zweimaligen Impfung kann hingegen eine Impfeffektivität von bis zu 99 % erreicht werden (RKI, 2019b). Für die Immunisierung gegen Masern bedarf es keiner Auffrischimpfung, da der Schutz gegen den Erreger in der Regel ein Leben lang andauert. Kindern und Jugendlichen mit keiner oder einer unvollständigen Grundimmunisierung gegen Masern wird zu einer Nachholimpfung geraten (STIKO, 2018a). Zudem hat sich die STIKO in Folge des hohen Anteils an Masernfällen bei jungen Erwachsenen 2010 im Jahr 2013 für eine einmalige Standardimpfung (s. Abb. 6.1) für nach 1970 Geborene mit unklarem oder keinem Impfstatus ausgesprochen.

Der erste Impfstoff gegen Masern wurde in Deutschland im Jahre 1966 zugelassen. Dabei handelte es sich um einen Tot-Impfstoff, der aufgrund mangelnder Impfeffektivität lediglich drei Jahre eingesetzt wurde. Bereits 1967 kam der erste Lebend-Impfstoff auf den Markt (Klein et al., 2012). Gegenwärtig sind in der Bundesrepublik insgesamt 21 Präparate für die Immunisierung gegen Masern zugelassen, von denen zwei jedoch aktuell nicht auf dem deutschen Markt vertrieben werden. Lediglich eine dieser 21 Vakzine ist ein monovalenter Masernimpfstoff. Der Mono-Lebendvirus-Impfstoff Mériieux® kann ab einem Lebensalter von elf Monaten eingesetzt werden. Bei den polyvalenten Vakzinen handelt es sich in zwölf Fällen um eine Impfung gegen MMR und bei acht Stoffen um eine Vakzination gegen MMRV (PEI, 2019). In Deutschland stehen derzeit ausschließlich polyvalente Impfstoffe zur Verfügung, da der Vertrieb des monovalenten Präparats im Mai 2012

eingestellt wurde. Für das Präparat Priorix-Tetra® gibt es derzeit (August 2019) einen Lieferengpass (DÄ, 2019).

Die Gabe des Kombinationsimpfstoffes ist auch möglich, wenn bereits aufgrund einer Wildinfektion eine Immunität gegen eine oder mehrere der Erkrankungen vorliegt (PEI, 2019). Für die Standardimpfung ab 18 Jahren wird die Anwendung eines MMR-Impfstoffes empfohlen (STIKO, 2018b). Die in Tabelle 6.3 genannten Vakzinen werden aktuell für die Masernimpfungen in Deutschland eingesetzt:

Tabelle 6.3: Handelsnamen der zugelassenen und derzeit vertriebenen Masernimpfstoffe in Deutschland

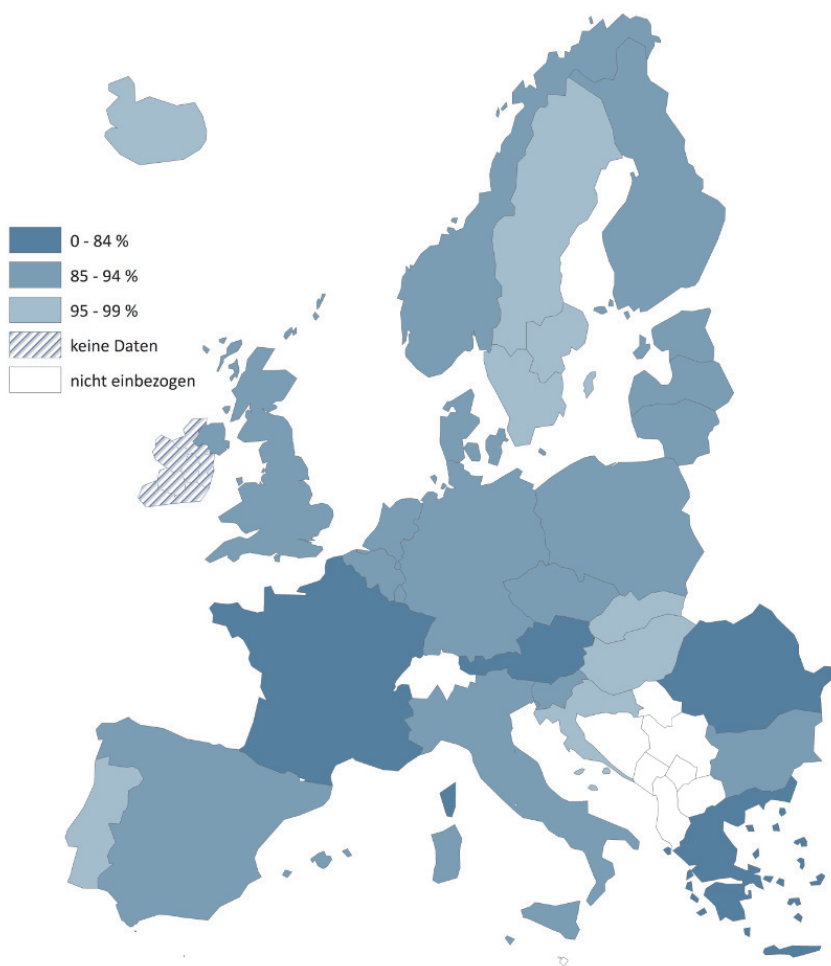
Antigene	Handelsname	Zugelassen ab	Anwendung bis
MMR	M-M-RVaxPro®	12 Monaten*	ohne Altersgrenze
	Priorix®	9 Monaten	ohne Altersgrenze
MMR-V	Priorix-Tetra®	11 Monaten*	13. Geburtstag
	ProQuad®	12 Monaten*	ohne Altersgrenze

Quelle: Eigene Darstellung nach STIKO 2018b, 376

* Einsatz ab dem neunten Monat möglich, sofern früherer Impfschutz medizinisch notwendig

Im Vergleich zu anderen europäischen Ländern erfüllt Deutschland bei der ersten Dosis der Masernimpfung (MCV 1, *Measles Containing Vaccine 1*) bereits die von der WHO geforderte Impfabdeckung von 95 % am Ende des zweiten Lebensjahres. Die Problematik liegt jedoch in der Nichterreichung der Quote bei der zweiten Gabe des Impfstoffes (MCV 2) (vgl. Abbildung 6.5). Aktuellste Daten zur europäischen Impfabdeckung bei Masern stammen aus dem Jahre 2017 und zeigen, dass Deutschland hierbei lediglich eine Rate von 93 % bei der zweiten Impfstoffdosis erreicht (WHO/UNICEF, 2018).

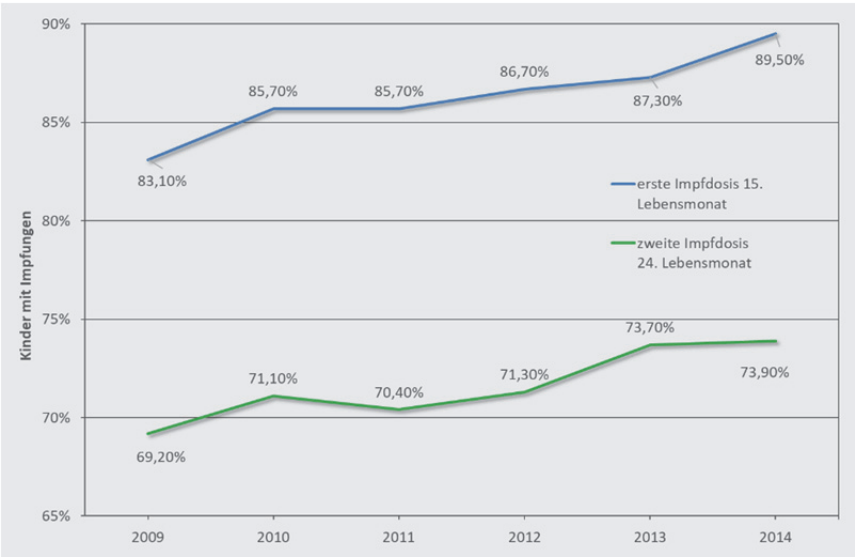
Abbildung 6.5: Impfrate der zweiten Dosis des Masernimpfstoffs in Europa im Jahre 2017



Quelle: eigene Darstellung nach ECDC, 2019

Die jüngst publizierten Ergebnisse der zweiten Welle des KiGGS ermöglichen eine Betrachtung des Impfstatus von insgesamt 3.238 Kindern und Jugendlichen in Deutschland im Zeitraum von 2014 bis 2017 und geben somit Aufschluss über die Entwicklung der Impfraten (Poethko-Müller et al., 2019, 411). 96 % dieser Personengruppe haben laut Angabe der Eltern mindestens eine MMR-Impfung erhalten. Die Rate für die zweite Impfdosis liegt bei den berücksichtigten Kindern und Jugendlichen bei 93,6 % und ist signifikant höher als die Rate bei Gleichaltrigen in der Basisbefragung von 2003 bis 2006 (Poethko-Müller et al., 2019, 416f). Zwar stiegen die Impfquoten von Kindern zum Ende des zweiten Lebensjahres im KiGGS mit den fortlaufenden Geburtsjahrgängen kontinuierlich an, doch blieben sie mit einer Rate von 64,4 % für die zweite Masernimpfdosis in den Geburtsjahrgängen 2010 bis 2013 deutlich unter den angestrebten 95 % (Poethko-Müller et al., 2019, S. 417f). Diese Ergebnisse lassen sich durch die erhobenen Daten der KV-Impfsurveillance bestätigen und fortführen. Insgesamt zeigen diese aber eine positive Entwicklung und steigende Durchführung der Masernimpfung im empfohlenen Zeitraum für beide Impfdosen (vgl. Abbildung 6.6).

Abbildung 6.6: Impfquoten von 2009 bis 2014 zum 15. Lebensmonat für die erste Impfdosis (MCV1) und zum 24. Lebensmonat für die zweite Impfdosis (MCV2) in Prozent



Quelle: Eigene Darstellung nach RKI, 2017

Die KiGGS-Daten bilden im Vergleich zur KV-Impfsurveillance unterschiedliche Quoten ab. Dies hängt damit zusammen, dass im KiGGS Befragungsdaten als Basis herangezogen werden, die mit den Impfausweisen abgeglichen wurden. Bei den KV-Quoten wurden dagegen Abrechnungsdaten herangezogen, die letztlich nur den Querschnitt der verabreichten Impfdosen abbilden.

Die aktuellsten Auswertungen der Surveillance für die Geburtskohorte von 2014 zeigen jedoch ebenfalls, dass die erforderlichen Raten trotz steigender Impfquote immer noch verfehlt werden. Im Durchschnitt erhielten entgegen der Impfempfehlungen der STIKO (s. Abbildung 6.1) nur 89,5 % der Kinder aus dieser Kohorte ihre erste Impfdosis gegen Masern bis zum 15. Lebensmonat. Bis zur Vollendung des zweiten Lebensjahres holten viele Eltern die erste Teilimpfung der Grundimmunisierung nach, sodass in diesem Lebensalter im Bundesdurchschnitt eine Abdeckung von 95,6 % mit der ersten Impfdosis erzielt werden konnte. Die Rate der zweiten Impfdosis gegen Masern ist zu diesem Zeitpunkt mit 73,9 % jedoch wie bereits in den Jahrgängen des KiGGS deutlich unzureichend. Vor allem in Sachsen sind mit einer Quote von 24,9 % am Ende des 24. Lebensmonats in dieser Geburtskohorte deutlich zu wenig Kinder zweimalig gegen den Erreger geimpft, um eine Herdenimmunität herzustellen (RKI, 2017). Als einziges Bundesland hat Sachsen eine landesspezifische Impfkommision, deren Empfehlungen sich zum Teil von denen der STIKO unterscheiden und ursächlich für die niedrige Impfquote am Ende des zweiten Lebensjahres auf Landesebene sein könnten. Die sächsische Impfkommision (SIKO) empfiehlt im Gegensatz zur STIKO die Gabe der ersten Impfdosis zwischen dem 13. und 24. Lebensmonat sowie die Verabreichung der zweiten Impfdosis gegen Masern erst im fünften Lebensjahr und nicht zwischen dem 15. und 23. Lebensmonat (SIKO, 2019). Nichtsdestotrotz zeigt sich in der gesamten Bundesrepublik auf Länder- und Regionsebene eine Verfehlung der erforderlichen Impfrate von 95 % für die zweite Impfdosis am Ende des zweiten Lebensjahres – mit erheblichen regionalen Unterschieden (vgl. Tabelle 6.4).

Tabelle 6.4: Masernimpfung in der Geburtskohorte 2014 nach Bundesland, Impfdosis und Lebensalter

Bundesland	Impfquote in Prozent (%)		
	MCV 1		MCV 2
	15 Monate	24 Monate	24 Monate
Baden-Württemberg	83,6	89,8	68,9
Bayern	90,0	96,2	75,7
Berlin	93,5	97,3	79,6
Brandenburg	91,4	96,8	73,5
Bremen	91,3	97,0	77,2
Hamburg	93,5	97,2	80,5
Hessen	91,5	97,3	79,0
Mecklenburg-Vorpommern	89,5	96,2	71,9
Niedersachsen	90,7	96,5	79,1
Nordrhein-Westfalen	91,2	96,8	79,2
Rheinland-Pfalz	88,7	95,8	77,3
Saarland	91,6	96,9	76,5
Sachsen	82,4	93,5	24,9
Sachsen-Anhalt	91,3	96,7	74,4
Schleswig-Holstein	91,6	96,7	80,3
Thüringen	88,4	95,4	70,6
Bundesdurchschnitt	89,5	95,6	73,9

Quelle: Eigene Darstellung nach RKI, 2017

Mithilfe der Daten der KV-Impfsurveillance kann die Umsetzung der Empfehlung einer Impfquote von über 95 % bei der zweiten Masernimpfung überprüft werden. Die Auswertung der Erhebungen durch das RKI zeigt anhand der Impfinzidenzen, also dem Anteil an neu durchgeführten Impfungen in dieser Personengruppe, einen Anstieg der Neuimpfungen von Erwachsenen, die nach 1970 geboren sind, von 0,4 % im Jahre 2009 vor Einführung der entsprechenden Impfempfehlung auf über 1,0 % in 2016 (Rieck et al., 2019, 426). Die höchste Impfinzidenz von 1,5 % wurde im Jahr 2015 verzeichnet, nachdem aufgrund eines akuten Ausbruchsgeschehens viele Masernfälle auftraten. In allen Jahren zeigte sich eine höhere Impfinzidenz in den westlichen Bundesländern sowie unter Frauen (Rieck et al., 2019, 246). Jedoch liegt die Vermutung nahe, dass in den östlichen Bundesländern, aufgrund einer positiven Impfeinstellung und der ehemaligen Impfpflicht, die Impf-

quoten bereits im Vorhinein höherlagen und die Notwendigkeit einer Standardimpfung geringer ist, da bereits eine ausreichende Grundimmunisierung erfolgte. Diese Annahme bestätigen die Daten der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS), aus denen eine weitaus höhere Impfquote in den neuen als in den alten Bundesländern hervorgeht (s. Tabelle 6.5). Des Weiteren lässt sich feststellen, dass Personen mit niedrigem Sozialstatus insgesamt öfter gegen Masern geimpft sind als Personen mit einem hohen Sozialstatus. Gesamtwerte sind nicht für alle Unterpunkte vorhanden, die Daten für die Sozialstruktur konnten nicht für alle Beteiligten ausgewertet werden.

Tabelle 6.5: Impfquoten für Masern nach Geschlecht, Altersgruppen, Wohnort und sozioökonomischen Status in Prozent mit 95 %-Konfidenzintervallen

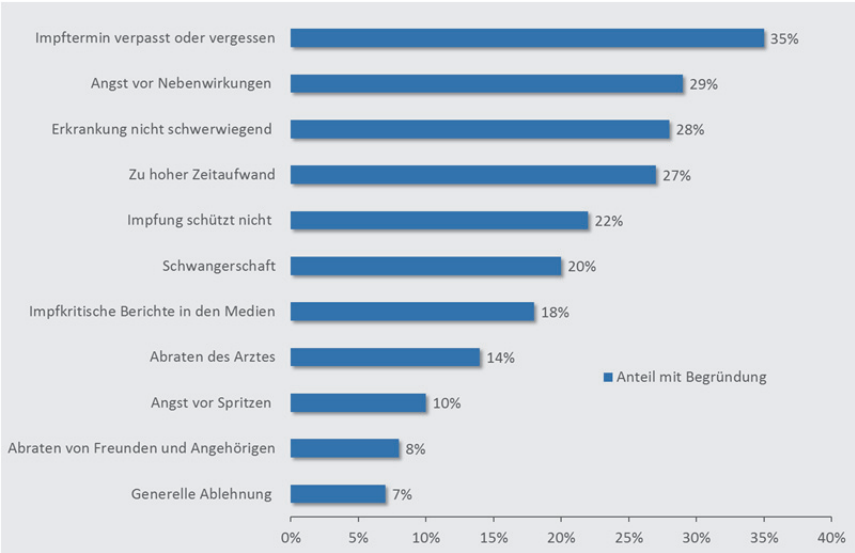
	Frauen 18-64 Jahre	Impfquote Frauen in %	Männer 18-64 Jahre	Impfquote Männer in %	Gesamt	Impfquote Gesamt in %
Geschlecht	2.791	39,5 (37,0 – 42,1)	2.322	36,7 (33,9 – 39,5)	5.113	38,1 (36,0 – 40,3)
Wohnort						
Ost	774	53,4 (48,2 – 58,5)	656	54,3 (50,1 – 58,5)		
West	2.017	36,7 (34,0 – 39,5)	1.666	33,0 (30,1 – 36,0)		
Sozialstatus						
Niedrig	376	45,5 (39,4 – 51,8)	356	37,6 (31,6 – 44,0)		
Mittel	1.708	39,3 (36,3 – 42,3)	1.309	37,4 (33,8 – 41,0)		
Hoch	674	37,0 (32,2 – 42,2)	638	34,4 (29,6 – 39,7)		
Alter						
18-29 Jahre		82,2 (77,7 – 86,0)		77,2 (71,6 – 81,9)		79,8 (76,3 – 82,9)
30-39 Jahre		47,2 (41,3 – 53,1)		46,2 (40,1 – 52,4)		46,7 (42,2 – 51,2)
40-49 Jahre		27,3 (23,3 – 31,8)		22,8 (18,6 – 27,6)		25,1 (21,8 – 28,7)
50-59 Jahre		16,6 (13,6 – 20,0)		16,1 (12,9 – 19,9)		16,3 (14,0 – 19,0)
60-64 Jahre		4,1 (2,0 – 8,1)		3,4 (1,7 – 6,4)		3,8 (2,3 – 6,0)

Quelle: Eigene Darstellung nach Poethko-Müller & Schmitz, 2013, 846ff. Datengrundlage: DEGS Welle 1.

Insgesamt lässt sich in Deutschland eine überwiegend positive Einstellung zur Masernimpfung verzeichnen. Eine Befragung der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) in einer Stichprobe von 5.012 Personen zwischen 16 und 85 Jahren ergab, dass im Jahr 2016 77 % der Erwachsenen den Impfschutz gegen den Erreger als (besonders) wichtig ansehen und damit 8 % mehr als im Jahre 2012

(Horstkötter et al., 2017, 39). Dennoch haben die bisherigen Impfquoten nicht den gewünschten Wert erreicht. Ein signifikanter Unterschied ist übrigens in der Impfeinstellung zwischen Frauen und Männer zu sehen, da Frauen die Impfung häufiger als relevant empfinden. Zur allgemeinen Inanspruchnahme von Impfungen gaben 28 % der befragten Erwachsenen an, in den letzten Jahren einmal eine Impfung nicht wahrgenommen zu haben (Horstkötter et al., 2017, 43f). Die Gründe hierfür, aufgelistet in Abbildung 6.7, waren vielfältig:

Abbildung 6.7: Angegebene Gründe für versäumte Impfungen bei Erwachsenen



Quelle: Eigene Darstellung nach Horstkötter et al., 2017, 69

Die Grippeimpfung

6.1 Influenza

Die Erreger der „echten“ Grippe, der Influenza (im Unterschied zum grippalen Infekt), gehören zur Klasse Orthomyxoviren. Sie können in die Virustypen A, B und C eingeteilt werden. Als Krankheitserreger sind vor allem die saisonal auftretenden Influenza-Virustypen A und B für die Infektion von Menschen relevant. Als Haupterreger der Influenza gelten hierzulande folgende Subtypen:

- Influenza A (H1N1) pdm09
- Influenza A (H3N2)
- Influenza B

H3N2-Subtypen sind zumeist – gemessen an der Gesamterkrankungszahl – unterrepräsentiert, der Anteil an H1N1-Subtypen dominiert. Im Laufe einer Grippewelle und einer steigenden Erkrankungshäufigkeit kann aber auch der Influenza B Typ als Krankheitsauslöser zunehmen oder sogar überwiegen.

Für den Menschen können auch nicht-humane Influenzaviren ansteckend sein, wie sie beispielsweise in Vögeln oder Schweinen vorkommen. Diese Viren werden üblicherweise nicht von Mensch zu Mensch übertragen, können sich aber durch Adaption an den Menschen oder auch durch genetische Mischung aus zootischen und humanen Erregern zu übertragbaren Influenzaviren umwandeln.

In gemäßigten Zonen der nördlichen und südlichen Erdhalbkugel treten Grippewellen in den jeweiligen Wintermonaten auf. Das Erkrankungsrisiko ist in Deutschland, gemessen an der grippebezogenen Konsultationsfrequenz in Arztpraxen, daher zu Beginn eines jeden Jahres besonders hoch und erstreckt sich durchschnittlich über acht bis zehn Wochen, in einzelnen Jahren aber auch deutlich länger. Aus diesem Grund schwanken auch Inzidenzzahlen von Jahr zu Jahr und werden mit 5 % bis 20 % der Bevölkerung angegeben. Die Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) des RKI schätzt pro Jahr im Allgemeinen zwischen einer und sieben Mio. Influenza-bedingte Arztbesuche. Als Erkrankungsfälle gemeldet sind davon aber nur schätzungsweise 1 % (AGI, o.J.).

Im Vergleich zu einer „normalen Erkältung“ oder einem „grippalen Infekt“ entwickelt sich eine durch Influenzaviren ausgelöste „echte“ Grippe meist schneller, verläuft schwerer und dauert unter Umständen länger. Die Beschwerden einer Influenzainfektion stellen sich in der Regel plötzlich und gleich zu Beginn auch heftig ein. Häufige, aber nicht zwingende Kennzeichen sind ein gleich zu Beginn einsetzendes hohes Fieber (um 39 bis 40 °C), heftige Kopf-, Muskel- und Glieder-

schmerzen mit Reizhusten sowie ein starkes allgemeines Krankheitsgefühl. Die Augen können empfindlich auf Licht reagieren. Wenn Husten und Schnupfen nachfolgen, dann meist sehr viel stärker als sonst, und das Bedürfnis nach Ruhe und Schlaf ist groß. Weitere Symptome können auch Schweißausbrüche, selten auch Übelkeit/Erbrechen und Durchfall sein. Eine „echte“ Grippe ist meist erst nach zwei bis drei Wochen überstanden. Nach einer Infektion mit Influenzaviren ist eine Ansteckungsgefahr gegeben, solange vermehrungsfähige Viren ausgeschieden werden. Dies umfasst einen Zeitraum von vier bis fünf Tagen ab dem Auftreten der ersten Symptome, bei schweren Verläufen auch bis zu sieben Tagen.

Influenza-Infektionen können zu gravierenden Problemen führen:

- Zu einem schweren Krankheitsverlauf mit pulmonalen Komplikationen wie eine Influenzavirus-bedingte Lungenentzündung, bakteriell bedingte Lungenentzündungen nach Superinfektion u.a. durch Pneumokokken, Staphylokokken, Haemophilus influenzae oder Exazerbationen bereits vorhandener chronischer Lungenerkrankungen.
- In sehr seltenen Fällen kann es auch zu Entzündungen des Herzmuskels, von Hirnarealen oder Muskeln kommen.
- Zu erhöhter Sterblichkeit in Risikogruppen wie sehr jungen Kindern, Schwangeren, älteren Personen, Personen mit schweren Grunderkrankungen, immungeschwächten Personen.
- Zu einer Pandemie: Aufgrund einer Umwandlung von vormals wenig pathogenen zu pathogenen und zugleich gut übertragbaren neuen humanen Influenzaviren, die von Mensch zu Mensch weitergegeben werden und gegen die noch keine oder nur eine geringe Immunität besteht.

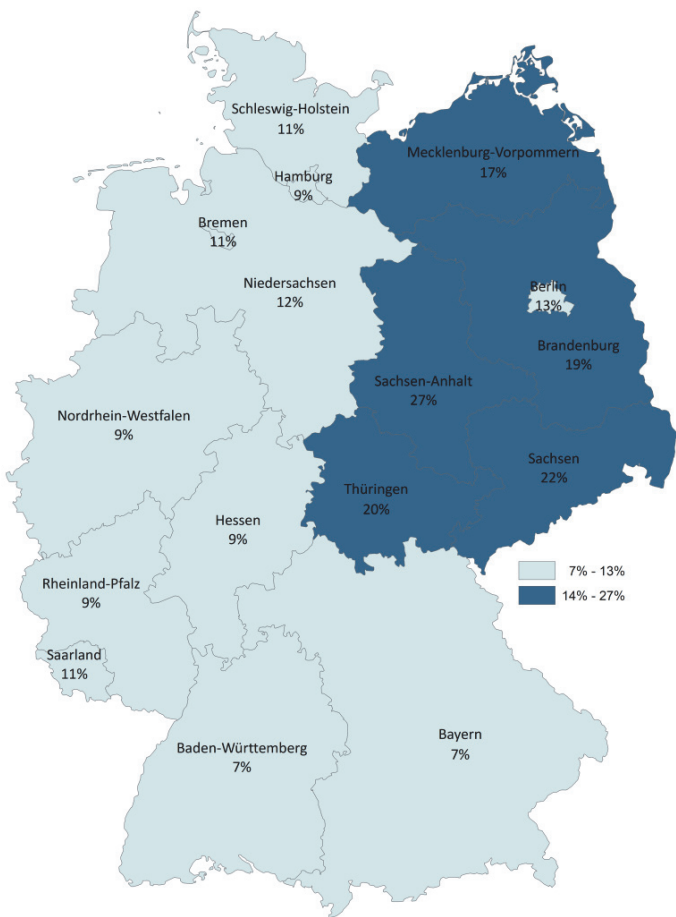
Am häufigsten werden in der typischen Erkrankungssaison Kleinkinder (bis zu vier Jahren) und Kinder (fünf bis 14 Jahre) wegen akuter Atemwegserkrankungen ärztlich behandelt. Mit steigendem Alter sinkt die Häufigkeit der Erkrankung. Allerdings kommt es auch zu Krankenhauseinweisungen aufgrund einer Influenza-Infektion, am häufigsten in der Altersgruppe der Kleinkinder sowie bei der älteren Bevölkerung. Die Komplikationen bei Kindern reichen von einer Mittelohrentzündung über Atemprobleme, die mit einer Beatmungspflicht einhergehen, bis hin zu seltenen Komplikationen wie z.B. Myokarditis oder Enzephalopathie. Bei älteren Personen kann es im Rahmen schwerer Verläufe zur Exazerbation chronischer Herzerkrankungen, chronischer Lungenerkrankungen, von Stoffwechselerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus), Immundefekten, neurologischen bzw. neuromuskulären Erkrankungen und schwerer Fettleibigkeit (Adipositas) kommen. Eine Schwan-

gerschaft, v.a. im fortgeschrittenen Stadium, erhöht das Risiko für einen schweren Verlauf.

6.2 Die Impfung gegen Influenza

Mit einer einzigen Impfung wird keine ausreichende lebenslange Immunität gegen Influenzaviren erreicht. Die Immunogenität der Impfung ist bei älteren Menschen schlechter als bei jüngeren. Influenzaviren sind durch ihre rasche Wandelbarkeit gekennzeichnet, was es dem körpereigenen System erschwert, eine langanhaltende Immunität aufzubauen. Im Laufe eines Jahres können sich strukturell geringfügige Abwandlungen auf der Virusoberfläche ergeben oder es entstehen ganz neue Virusvarianten. Die im Körper bereits vorhandenen Antikörper erkennen diese veränderten Strukturen aber nicht mehr. Will man also prophylaktisch eine Immunität gegen die üblichen Influenzaviren für die bevorstehende Saison erreichen, muss jedes Jahr eine Impfung mit dem aktuell verfügbaren Grippeimpfstoff vorgenommen werden. Die aktuell geltende empfohlene Zusammensetzung wird in jedem Jahr von der WHO herausgegeben, und zwar zu einem Zeitpunkt (z.B. im Februar), der es der Industrie ermöglicht, die Impfstoffe rechtzeitig zum Herbst zu produzieren. Ein Produktionslauf benötigt etwa sechs Monate. Die Genauigkeit der Vorhersage, welche Influenzasubtypen in der kommenden Saison dominieren werden, variiert. Wie schon bei der Masernimpfung zeigt sich bei der Impfung gegen Influenza in den Daten der TK ein deutlicher Unterschied zwischen den Bundesländern der ehemaligen DDR und denen der westlichen Bundesländer. Ohne Ausnahme haben die westlichen Bundesländer geringere Impfquoten, der Abstand zwischen Ost und West beträgt sogar mindestens 5 %, wenn man das „gemischte“ Berlin außer Acht lässt.

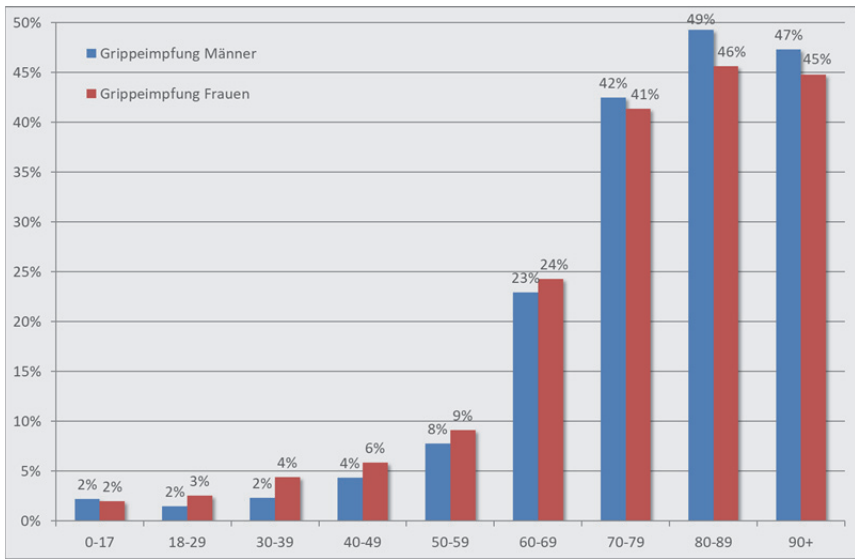
Abbildung 6.8: Anteil der Grippeimpfungen für TK-Versicherte je KV Region im Jahr 2017



6.3 STIKO-Empfehlungen zur Grippeimpfung – noch aktuell?

Die bisherige Empfehlung der STIKO bezüglich der Grippeimpfung lautet, dass möglichst alle Personen über 60 Jahre geimpft werden sollen. Dagegen sollen Kinder und Erwachsene erst dann geimpft werden, wenn bei ihnen eine erhöhte gesundheitliche Gefährdung vorliegt. Die Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit der Grippeimpfung bei Personen ab 65 Jahren und älter ist aber als eher unzureichend zu bezeichnen. Eine systematische Übersicht der *Cochrane Collaboration* lässt erkennen, dass die Beleglage für die Empfehlung einer generellen Impfung älterer Personen über 65 Jahren verbesserungsbedürftig ist und dass eine Schutzwirkung dieser Gruppe durch die Impfung allenfalls als moderat anzusehen ist (Jefferson et al., 2010; Osterholm et al., 2012). Die vorhandene Evidenz ist von schlechter Qualität und stellt keine brauchbare Grundlage für die Beurteilung der Wirksamkeit der Impfung bei älteren Personen dar. Die Immunogenität der Impfung bei jüngeren Personen ist besser zu bewerten, damit auch der individuelle Schutz der jüngeren Personen. Indirekt bietet die Impfung jüngerer Personen, die oftmals als „Ansteckungsherd“ betrachtet werden (bedingt durch den häufigen Kontakt zu Kitas, Kindergärten und Schulen mit erhöhten Inzidenzen), den Schutz von Risikogruppen in höherem Alter. Die Stiftung Warentest empfiehlt im Jahr 2018 daher eine möglichst vollständige Impfung junger Kinder, um über dieses Vorgehen nicht nur die Krankheitslast in der Impfgruppe, sondern auch eine Herdenimmunität zu erreichen. So sollen durch geimpfte junge Personen, bei denen von einer deutlichen Immunität nach der Impfung auszugehen ist (Jefferson et al., 2012), auch andere gefährdete aber nicht immunisierte Personen (z.B. Schwangere, ganz junge Kinder, ältere Menschen, Menschen mit schweren Erkrankungen, Menschen mit Immunschwäche) vor einer Infektion geschützt werden. Dies konnte in der Zwischenzeit in mehreren Studien bestätigt werden (Loeb et al., 2010; Jefferson et al., 2012; McGuire et al., 2015). Zusätzlich gibt es Hinweise darauf, dass diese Risikogruppen auch von der Impfung gesunder Kinder ab zwei Jahren profitieren. Die Auswertungen der TK-Daten zeigen allerdings nach wie vor die Dominanz der Grippeimpfung in den höheren Altersgruppen (s. Abbildung 6.9).

Abbildung 6.9: Verordnungen von Grippeimpfungen an TK-Versicherte nach Alter und Geschlecht im Jahr 2017



Eine Empfehlung zur Grippeimpfung für Kinder zwischen fünf und 17 Jahren wird mittlerweile von verschiedenen Staaten gegeben, z.B. in den USA und Kanada. In Europa sind es Österreich, Finnland, Litauen, Malta, Polen, Slowenien und England. Die Kosten werden allerdings nur in England, Litauen und Finnland vom Gesundheitswesen übernommen (McGuire et al., 2015; für Wales und England: Baguelin et al., 2015). Baguelin und Kollegen beschreiben den höchsten Nettonutzen bei Ausweitung der Impfung auf Kinder ab zwei Jahre – für den Schutz der geimpften Gruppe und das Erreichen der Herdenimmunität für andere nicht-geimpfte Personengruppen. Bei diesem Vorgehen wird – für England und unter der Voraussetzung, dass die für das Modell getroffenen Annahmen auch in Zukunft eintreffen – auch eine Kosten-Effektivität konstatiert. Thorington und Kollegen weisen 2015 darauf hin, dass Kinder ab Eintritt in das Schulalter (*primary and secondary school children*) geimpft werden sollten, um durch die erreichte Herdenimmunität eine Übertragung der Grippeviren in der laufenden Saison zu unterbrechen. Durchimpfungsraten von nahezu 50 % in der *primary school* sollten dabei erreicht werden.

Für eine geänderte Strategie, eine grundsätzliche Empfehlung für die Grippeimpfung von Kindern statt für ältere Menschen auszusprechen, stehen somit in der Hauptsache folgende Gründe:

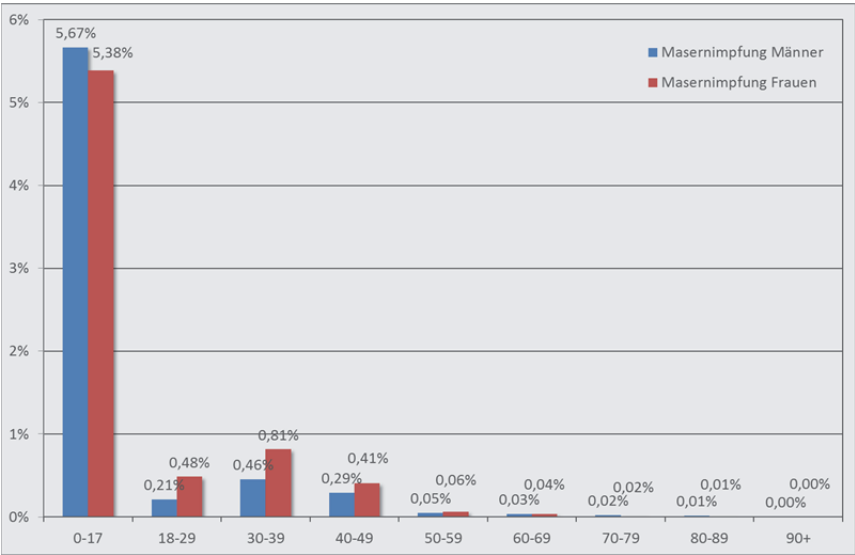
- Verhinderung von Grippeinfektionen in der Gruppe der Geimpften durch direkte Schutzmaßnahmen
- Schutz von Risikogruppen, bei denen eine Impfung nicht möglich ist oder schlechte Ergebnisse zeigt (aufgrund fehlender Erreichbarkeit, Immunogenität etc.) durch indirekte Schutzmaßnahmen

Hinzu kommen praktische und messbare Auswirkungen: Es geht um die Reduktion von Grippeinfektionen, folglich um die Reduktion der Inanspruchnahme der Gesundheitssysteme (Arztbesuch, Hospitalisierung) und um die Reduktion indirekter Krankheitskosten (Arbeitsunfähigkeit von Arbeitnehmern und Eltern). Mit einer derartigen Strategieänderung werden vor allem altruistische und ethische Beweggründe einer Impfung bestärkt, d.h. zum Schutz von Anderen sich oder sein (gesundes) Kind impfen zu lassen. Ähnliche Argumente wie auch bei der Masernimpfung kommen hier zum Tragen – allerdings mit dem Unterschied, dass die Folgen einer Influenza-Infektion zumeist deutlich weniger dramatisch und folgeschwer ausfallen als bei einer Maserninfektion, gesundheitsökonomisch aber von größerem Gewicht sein könnten. Dennoch ist die vorliegende Evidenz u.E. ausreichend, um eine Veränderung oder zumindest eine Ergänzung der derzeitigen STIKO-Impfempfehlungen zu wünschen und es nicht einzelnen Krankenkassen zu überlassen, die Kosten für eine Grippeimpfung als Satzungsleistungen auch für Kinder und Jugendliche zu erstatten.

6.4 Versorgungsdaten der Techniker Krankenkasse (TK) zur Masernimpfung

Auswertungen von Jahresdaten der TK lassen wie bei den Surveillance-Daten keine Rückschlüsse auf die Impfquoten zu, sondern bieten allenfalls Zahlen zu den Impfaktivitäten bei niedergelassenen Ärzten in den jeweiligen KV-Regionen im Untersuchungsjahr 2017.

Abbildung 6.10: Anteil der TK-Versicherten mit Masernimpfungen nach Alter und Geschlecht im Jahr 2017



In der Grafik 6.10 sind die an die verschiedenen Altersgruppen verabreichten Impfungen abzulesen. Entsprechend den Impfempfehlungen bei Kindern sind in den Altersgruppen der 0- bis 17-Jährigen die meisten Impfungen zu verzeichnen. Zu bedenken ist in diesem Zusammenhang die bereits erwähnte angestiegene Masern-Inzidenz bei den jungen Erwachsenen ab 20 Jahren: Rund 50 % aller Masernerkrankungen entfallen auf diese Altersgruppe (vgl. S. 255). Die Impfdaten der TK zeigen für diese Altersgruppen allerdings (noch) keine entsprechenden Impfhäufigkeiten. Bei all diesen Daten muss jedoch berücksichtigt werden, dass diese nur einen Blick auf die Impfsituation im Jahre 2017 und keine Unterscheidung in die Erst- oder Zweitimpfung zulassen – es kann also nur eine Querschnittsauswertung angeboten werden.

6.5 Würde mit einer Impfpflicht gegen Masern alles besser? Ein Blick auf Europa

Die Daten zu den Impfquoten zeigen für Deutschland, dass zumindest Handlungsbedarf für die Zweitimpfung besteht, um eine Herdenimmunität gegen Masern zu erreichen, die in vielen anderen Ländern bereits gegeben ist (vgl. Abbildung 6.5). Als eine mögliche Maßnahme wird die Einführung einer Impfpflicht diskutiert und vorgeschlagen. Aber lässt sich damit eine Verbesserung der derzeitigen Situation erreichen, die sich doch, wie bereits gezeigt werden konnte (s. Abbildung 6.4), im Verlauf der vergangenen Jahre bereits deutlich hin zu einer Verringerung der Infektionen verändert hat? Eine Übersicht des Europäischen Zentrums für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (*European Center for Disease Prevention and Control*, ECDC) zeigt, dass die Masernimpfung bereits in zehn von 28 Ländern der EU verpflichtend ist (vgl. Tabelle 6.6 und Abbildung 6.11) (ECDC, 2019). Die Inzidenzraten für eine Maserninfektion in der EU divergieren jedoch stark und sind in den Staaten mit einer verpflichtenden Impfung nicht zwangsläufig niedriger als in Ländern ohne Pflicht (WHO, 2019d).

Legend:

- keine Impfpflicht
- Impfpflicht
- nicht einbezogen

So wies z.B. die Slowakei trotz Impfpflicht die zweithöchste Maserninzidenzrate pro eine Million Einwohner im Jahre 2018 auf, während die niedrigsten Raten auf die Niederlande und Dänemark entfielen, wo lediglich eine Impfempfehlung existiert. Ebenfalls vergleichsweise hohe Neuerkrankungsraten trotz verpflichtender Masernimpfung zeigen sich in Italien und Frankreich. Hierbei ist jedoch anzumerken, dass in diesen beiden Ländern die Impfpflicht erst in 2017 eingeführt wurde.

Tabelle 6.6: Maserninzidenzrate im Jahre 2018 pro eine Million Einwohner in Ländern der Europäischen Union und Angabe zur Impfpflicht gegen Masern

Länder der Europäischen Union	Inzidenzrate pro eine Mio. Einwohner	Absolute Fallzahlen	Verpflichtende Masernimpfung
Griechenland	196,82	2.193	Nein
Slowakei	104,96	572	Ja
Rumänien	55,51	1.087	Nein
Frankreich	44,66	2.913	Ja
Italien	42,45	2.517	Ja
Irland	18,74	90	Nein
Tschechische Republik	18,73	199	Ja
Portugal	16,62	171	Nein
Vereinigtes Königreich	14,32	953	Nein
Zypern	11,77	14	Nein
Malta	11,57	5	Nein
Belgien	10,44	120	Nein
Litauen	10,43	30	Nein
Lettland	10,36	20	Ja
Österreich	8,8	77	Nein
Polen	8,79	335	Ja
Estland	7,65	10	Nein
Luxemburg	6,78	4	Nein
Deutschland	6,46	323	Nein
Kroatien	5,52	23	Ja
Spanien	4,85	225	Nein
Slowenien	4,32	9	Ja
Schweden	3,81	38	Nein
Finnland	2,71	15	Nein
Bulgarien	1,85	13	Ja
Ungarn	1,44	14	Ja
Niederlande	1,4	24	Nein
Dänemark	1,39	8	Nein

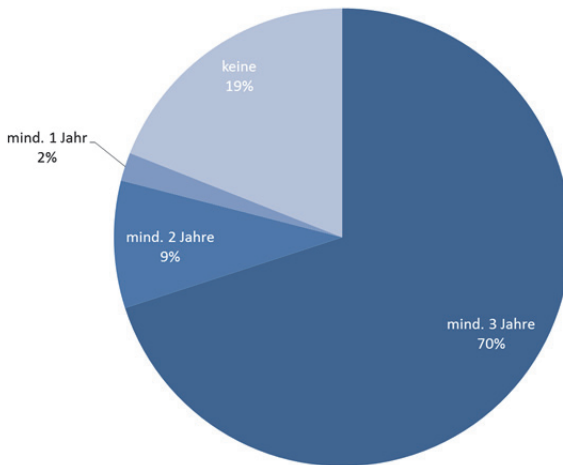
Quelle: Eigene Darstellung nach ECDC, 2019; WHO, 2019d

Zur Einführung einer Impfpflicht in Deutschland sollten auf alle Fälle die Rahmenbedingungen und die Einstellungen der Bevölkerung eingehend analysiert werden. In der überwiegenden Anzahl der an einer Befragung beteiligten 28 EU-Länder gibt es vor allem Impfempfehlungen, seltener eine Impfpflicht bei einigen Impfungen. Bei MMR haben von den 28 Ländern nur acht eine Impfpflicht eingeführt (Haverkate et al., 2012).

Grundsätzlich gelten Masern als eliminiert, wenn eine endemische Ausbreitung möglichst für 36 Monate vermieden wurde. Es muss auch berücksichtigt werden, dass zwar immer von Masern als „Kinderkrankheit“ gesprochen wird, dass aber auch zunehmend Erwachsene zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr erkranken, vor allem, wenn bisher keine Impfung in Anspruch genommen wurde. Der Anteil der erkrankten Erwachsenen im Alter von über 20 Jahren schwankt, je nach Altersgruppe, zwischen rund 50 % bei den jüngeren und 30 % bei den älteren Menschen, bei denen die Inzidenzrate wieder abnimmt.

Aufgrund der hohen Inzidenzrate und dem akuten Ausbruchsgeschehen gehörte Deutschland im Jahre 2017 zu den 19 % der Länder in Europa, in denen keine Elimination, also keine Unterbrechung der endemischen Transmission der Masern über zwölf Monate, nachgewiesen wurde (vgl. Abbildung 6.12). Dieses Ergebnis zeigt eine Zunahme der endemischen Masernfälle, denn ein Jahr zuvor wurde die entsprechende Unterbrechung der Übertragung verifiziert (WHO, 2018, 4). Die restlichen vier Fünftel der europäischen WHO-Länder hatten Masern eliminiert.

Abbildung 6.12: Anteil der Länder der europäischen WHO Region mit Unterbrechung der endemischen Transmission von Masern im Jahre 2017



Quelle: Eigene Darstellung nach WHO, 2018, 4

Aufgrund der „schwankenden“ Entwicklung der Häufigkeit von Maserninfektionen wurde vom Bundesministerium für Gesundheit im Jahre 2015 ein „Nationaler Aktionsplan 2015 – 2020“ zur Elimination von Masern und Röteln verabschiedet, der folgende Ziele vorsieht (BMG, 2015; folgende Daten aus RKI, 2018b):

- Eine positive Akzeptanz der MMR-Impfung soll verstärkt werden und eine Impfquote von 95 % bei Kindern und Jugendlichen sowie von 80 % bei Erwachsenen, die nach 1970 geboren sind, soll erreicht werden.
- Bei der Impfung der maximal 15 Monate alten Kinder soll eine Quote von 95 % bei der Erstimpfung mit der MMR-Impfung erreicht werden. Ärztliche Abrechnungsdaten zeigen bundesweit bei 15 Monate alten Kindern, die 2014 geboren waren, eine Quote von etwa 90 % (bei den 2013 geborenen von 87 %). In den westlichen Bundesländern lag die Quote bei 89,9 %, in den östlichen bei 87,5 %. Die Werte in unterschiedlichen Landkreisen lagen zwischen 72,4 und 97,5 %.

Bei der Schuleingangsuntersuchung im Jahre 2016 lag die Impfquote gegen MMR bei 92,9 % (2015: 92,8 %), landesweit zwischen 90 und 96 %.

Nimmt man alle Daten, auch die für die Erwachsenen zusammen, wurde eine Krankheitsquote von < 1 pro Million Einwohner bisher nicht erreicht. Ein ausreichender Bevölkerungsschutz gegen eine Verbreitung von Masernviren ist demzu-

folge nicht gegeben. Dies ist umso problematischer, weil Maserninfizierte bereits vier Tage vor dem und auch noch vier Tage nach dem äußerlich erkennbaren Exanthembild andere Menschen anstecken können.

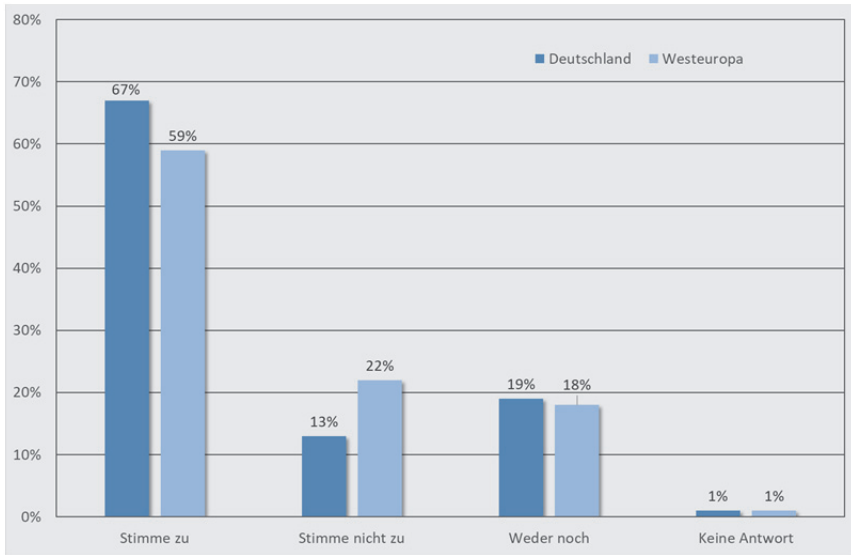
6.6 Impfskepsis bei Masern: Emotionen vs. Evidenz

Warum hinkt Deutschland bei der Primärprävention der Maserninfektion schon seit Jahren hinterher? Verantwortlich scheint u.a. die steigende Impfskepsis zu sein, die von einer relativ kleinen Anzahl von Impfgegnern mit relativ großem Erfolg verbreitet wird. Diese häufig emotional formulierten Botschaften, bezogen auf vermutete oder sehr selten auftretende Impfschäden, wie z.B. allergische Reaktionen, länger andauernde Gelenkschäden (BZgA, 2019), werden rasch und breit über die sozialen Medien verbreitet. Sie können eine große Wirkung haben, auch wenn sie auf falschen Informationen beruhen, wie z.B. dem angeblichen Zusammenhang von Autismus und einer MMR-Impfung. Dem Autor Andrew Wakefield, der einen solchen Zusammenhang 1998 in der angesehenen Zeitschrift „Lancet“ beschrieben hatte, wurde allerdings nach der Publikation wegen unethischer Untersuchungsmethoden und nicht offen gelegter finanzieller Abhängigkeit die Erlaubnis zur Ausübung des Arztberufes entzogen, die „Lancet“ zog die Publikation aus den gleichen Gründen zurück (Dominus, 2011). Eine ähnliche Studie von Brian Hooker aus dem Jahre 2014 wurde ebenfalls zurückgezogen, u.a. wegen unkorrekter Nutzung und Interpretation der erhobenen Daten (Murch et al., 2004; s. auch BfArM/PEI, 2017).

Eine so entstandene Skepsis gegenüber der Impfung auf Seiten der Eltern, die über eine Impfung für ihre Kinder entscheiden, oder von Erwachsenen, die für sich selbst eine Entscheidung zu treffen haben, schwächt aber letztlich die Akzeptanz von Impfungen allgemein und speziell auch gegen die Masernimpfung, obwohl deren Nutzen als primärpräventive Maßnahme wiederholt nachgewiesen wurde. Als Konsequenz kommt es dann zu einem ungenügend wirksamen „gesellschaftlichen Schutzschirm“ gegen Infektionserkrankungen wie Masern, die durch Impfungen größtenteils vermieden werden könnten. Und die Folgen können dramatisch, oft sogar lebensbedrohlich oder tödlich sein. Gefürchtet ist vor allem die subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) als die am meisten gefürchtete Komplikation einer Maserninfektion (mit Symptomen wie Veränderungen der Persönlichkeit, Krampfanfällen, Koma und Tod nach etwa ein bis drei Jahren). An der Entstehung dieser Folgen gibt es offenbar keinen Zweifel, da bisher in jedem Fall Bestandteile von Masernviren (vom Wildtyp, aber niemals vom Impfvirus) nachgewiesen werden konnten. Neben der SSPE sind auch akute Gehirnentzündungen denkbar, die zu Behinderungen führen können (z.B. Taubheit). Ähnliche unerwünschte Folgen sind zwar auch nach einer Impfung denkbar – allerdings in ganz anderer Häufigkeit: Während bei ungeimpften Kindern bei einer Maserninfektion (z.B. auf sog. Masernparties, auf denen gesunde

Kinder mit infizierten Masernkindern in Kontakt gebracht werden, damit sie auf natürlichem Wege Abwehrstoffe entwickeln) das Risiko der Folgekrankheiten bei 1:1.000 liegt, beträgt das Risiko nach einer Impfung 1:1.000.000.

Abbildung 6.13: Einstellungen zur Frage „Ist Impfen sicher?“



Quelle: Eigene Darstellung nach Wellcome Trust, 2019

Eine Umfrage zeigt, dass die Impfskepsis in Deutschland gegenüber den übrigen europäischen Ländern noch moderat ausfällt. So glauben immerhin 67 % der Befragten, dass Impfen sicher sei, 13 % widersprechen der Aussage „Impfen ist sicher“ ausdrücklich. Im Vergleich dazu stufen nur 59 % der befragten Westeuropäer Impfen als ungefährlich ein und immerhin 22 % widersprechen dieser Aussage (s. Abbildung 6.13). Besonders bedenklich ist die Situation in Osteuropa. Dort haben nur 40 % der Befragten keine Zweifel an der Impfsicherheit (Wellcome Trust, 2019).

Die Reaktion der Ärzte auf Ängste und Zweifel der Patienten bezüglich der Impfung ist insbesondere bei impfkritischen Patienten ein zentraler Faktor für die Impfakzeptanz bei Eltern und Erziehungsberechtigten, wenn es um die Impfung von Kindern geht, oder bei den Menschen, die für sich selber eine Impfentscheidung zu treffen haben. Dazu haben Betsch und Kollegen 2019 die wichtigsten Prinzipien für ein Patientengespräch zusammengestellt, dieses Mal mit Blick auf die Grippeimpfung:

Einstieg: Heute ist Ihre Impfung fällig. Dieser Einstieg führt zu einer höheren Impfbereitschaft als wenn Sie fragen, ob der Patient heute eine Impfung möchte (Brewer et al, 2017 zit. nach Betsch et al., 2019). Sie gehen so davon aus, dass Impfen der Standard ist. Dies gibt den Patienten Sicherheit – und erlaubt ihnen immer noch, nachzufragen oder nein zu sagen.

Schritt 1: Empathie zeigen und Glaubwürdigkeit schaffen. Hier gilt es, gemeinsame Werte zu betonen und zu zeigen, dass Sie zuhören. Statt zu sagen: „Ich verstehe, dass Sie Bedenken haben, dass die Grippe-Impfung Grippe auslösen könnte“ können Sie darauf aufbauen, dass Ihrem Patienten Gesundheit wichtig ist: „Ich nehme wahr, dass es Ihnen wichtig ist, nicht die Grippe zu bekommen und gesund zu bleiben.“ Werden spezifische Bedenken geäußert, sollte man um die Erlaubnis fragen, Informationen zu teilen – so überwältigen Sie den Patienten nicht und gehen wertschätzend mit seinen Ängsten und Zweifeln um (Gagneur et al., 2018 zit. nach Betsch et al., 2019): „Ich habe mit Influenza viel Erfahrung. Darf ich mit Ihnen teilen, was ich daraus gelernt habe?“

Schritt 2: Kurz die Bedenken adressieren – wenn welche geäußert werden. Hier gilt das Prinzip weniger ist mehr, denn kurze und verständliche Erklärungen wirken besser als lange und detaillierte Ausführungen (Lewandowsky et al., 2012 zit. nach Betsch et al. 2019). Adressieren Sie nur die Bedenken, die aktiv geäußert werden und bringen Sie keine weiteren auf. Streiten Sie nicht, hören Sie zu und geben Sie kurze Antworten.

Schritt 3: Krankheitsrisiken erklären. Impfpräventable Erkrankungen treten heute nur noch selten auf, daher wissen viele Menschen nicht mehr, wie schwerwiegend sie sein können (Chen, 1999 zit. nach Betsch et al., 2019). Daher müssen diese Risiken auch kommuniziert werden. Das Ziel ist hierbei nicht, den Patienten zu verängstigen. Es geht darum, die Diskussion weg von den Mythen zu lenken und hin zur Diskussion über die Krankheit, die man gemeinsam verhindern will. Hier hilft auch ein Hinweis auf mögliche Folgeerkrankungen wie Sepsis (Eitze et al., 2018 zit. nach Betsch et al., 2019; Riley & Wheeler, 2012 zit. nach Betsch et al., 2019) oder ein erhöhtes Herzinfarktrisiko nach Influenza (Caldeira et al., 2018 zit. nach Betsch et al., 2019).

Schritt 4: Effektivität von Impfungen als Schutz vor der Erkrankung vermitteln. Wenn Sie über das Risiko durch die Erkrankung aufgeklärt haben, ist es wichtig, eine effektive Gegenmaßnahme zu präsentieren – dies stärkt die Handlungsbereitschaft. Daher sollte nun betont werden, dass die Impfung die Erkrankung sehr effektiv und sehr sicher verhindert. An dieser Stelle ist es auch relevant, auf den sozialen Nutzen der Impfung hinzuweisen: Denn wenn Personen erfahren, dass sie mit ihrer Impfung auch andere mitschützen können, die dies selbst nicht können, macht sie dies impfbereiter (Betsch et al., 2017 zit. nach Betsch et al., 2019).

Schritt 5: Eine starke persönliche Empfehlung. Ärzte sind die Vertrauensperson Nummer 1 für ihre Patienten, deren Empfehlungen einen großen Effekt haben können. Beschließen Sie daher den Dialog mit einer starken, persönlichen Empfehlung.

Ausblick: Den Dialog offen halten. Manche Patienten entscheiden sich möglicherweise nicht unmittelbar für eine Impfung. Bestärken Sie sie darin, sich weiterhin mit dem Impfen auseinanderzusetzen und laden Sie zu einem erneuten Gespräch ein. Geben Sie Hinweise, wo gute Informationen angeboten werden.

6.7 Ist in Deutschland eine Impfpflicht gegen Masern sinnvoll?

Um die Einführung einer Impfpflicht in Deutschland – auch unter dem Eindruck der Entwicklungen in europäischen Ländern mit und ohne verpflichtende Masernimpfung – besser einordnen zu können, sollen als Resumé einige Argumente gegenübergestellt werden:

- Der Aspekt des individuellen Schutzes

Abgesehen von dem grundsätzlichen individuellen Schutz vor den gravierenden Folgen einer Maserninfektion spricht das ökonomische Argument für eine Impfpflicht, weil die Gesellschaft, die Versichertengemeinschaft, im Falle des Auftretens einer solchen Erkrankung nicht für deren Behandlung finanziell zuständig sein sollte, da das individuelle Auftreten durch eine Impfung zu verhindern gewesen wäre. Ein solches „Verschuldensprinzip“, das auch in anderen Zusammenhängen diskutiert wird, z.B. für Unfälle bei Risikosportarten, hätte aber weitreichende Konsequenzen. Neben definitorischen und auch sozialrechtlich relevanten Schwierigkeiten der Abgrenzung würde ein grundsätzlicher Konsens in der GKV infrage gestellt, nach dem bei Krankheit unabhängig von der Verschuldensfrage die Solidargemeinschaft helfend verantwortlich ist. Ob in diesem Zusammenhang der § 52 SGB V in Ansatz gebracht werden kann, der im Satz 1 lautet: „Haben sich Versicherte eine Krankheit vorsätzlich oder bei einem von ihnen begangenen Verbrechen oder vorsätzlichen Vergehen zugezogen, kann die Krankenkasse sie an den Kosten der Leistungen in angemessener Höhe beteiligen und das Krankengeld ganz oder teilweise für die Dauer dieser Krankheit versagen und zurückfordern.“ ist bei einer unterlassenen Impfung eher fraglich, weil in diesem Zusammenhang auch das im Grundgesetz verankerte Recht auf körperliche Unversehrtheit berücksichtigt werden muss. Darauf hat auch der wissenschaftliche Dienst des Bundestages schon 2016 hingewiesen. Eine Impfung sei ein Eingriff in das „Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit“ und sei verfassungsrechtlich nur dann verhältnismäßig, wenn damit ein legitimes Ziel (also der Schutz der Bevölkerung vor hochansteckenden Infektionskrankheiten) verfolgt werde und der Eingriff „geeignet, erforderlich und angemessen ist“. Für eine generelle Impfpflicht müsste also plausibel sein, dass der Schutz der Allgemeinheit vor einer ansteckenden Krankheit, die schon seit 2005 ausgerottet sein sollte, einen Eingriff in das Recht auf Unversehrtheit rechtfertigt. Daher ist ein theoretisch unter bestimmten Bedingungen denkbarer Rückgriff auf den § 52 SGB V im Sinne einer vorsätzlichen Eigenverschuldung bei der Entwicklung einer Maserninfektion wegen einer nicht vorangegangenen Masernimpfung derzeit wenig realistisch.

- Der Aspekt des individuellen Schutzes und des Schutzes der Bevölkerung

Man kann auch hier wieder, neben dem Aspekt der verfügbaren individuellen Primärprävention zur Vermeidung der Maserninfektion, ökonomisch argumentieren und darauf hinweisen, dass Krankheit Kosten verursacht und diese Kosten durch Nicht-Geimpfte nicht von der Gesellschaft, der Versichertengemeinschaft, getragen werden sollten. Zudem könnte das Nicht-Impfen eines eigenen Kindes als für dessen Wohl unverantwortlich und nicht tolerabel angesehen werden. Auch die Konsequenzen dieser Haltung wären sehr weitreichend. Wenn die Erkrankung auch ohne Impfung selten bzw. ihr gesundheitliches Schadenspotenzial gering ist, dann kann es sein, dass der individuelle Schutz nicht mehr in einem angemessenen Verhältnis zu den Nebenwirkungen und damit auch den Kosten einer Impfung steht.

Eine Impfpflicht ist dann weder medizinisch noch ökonomisch ausreichend zu begründen. Anders könnte es bei einigen Infektionen (z.B. Hepatitis B) für bestimmte Berufsgruppen – wie z.B. Chirurgen – oder andere Risikogruppen aussehen, bei denen das Risiko, dass sie infiziert sind, erhöht ist und die daher häufiger Infektionen weitergeben können. Dieser Aspekt trifft auch für die Masernimpfung zu, da das Schadenspotenzial bei einer Infektion von nicht-geimpften Kindern und Erwachsenen erheblich, aber die Nebenwirkungshäufigkeit bei der Impfung als „sehr selten“ einzustufen ist.

- Der Aspekt des Schutzes der Bevölkerung oder eines definierten Bevölkerungsanteils

Um die Eradikation eines Erregers zu erreichen, muss die Bevölkerung zu 85 % bis 95 % geimpft sein, bei Masern zu mindestens 95 %. Der individuelle Nutzen und der bevölkerungsmedizinische Nutzen können hier konkurrierende Ziele sein. In Zeiten, in denen Autonomie und Partizipation von Patienten und Bürgern einen hohen ethischen Wert darstellen, bedarf das Verschweigen dieses Zielkonfliktes schwergewichtiger ethischer Argumente (Nuffield Council of Bioethics, 2007).

Zusammen mit einer Impfpflicht für Kinder gegen eine Maserninfektion werden bei einer Nichtbeachtung dieser Verpflichtung auch Sanktionen für die Eltern oder Erziehungsberechtigten diskutiert. Gedacht ist an Geldstrafen (im Gespräch sind 2.500 Euro), der Ausschluss aus Kitas, Kindergärten und Schulen. Unabhängig davon, ob ein Ausschluss von der Schulpflicht wegen der übergeordnet erscheinenden Impfpflicht rechtlich möglich ist, wird derzeit aus politischen Kreisen durchaus Zustimmung mancher Ländervertreter (z.B. aus Brandenburg oder aus Nordrhein-Westfalen) oder auch von Mitgliedern der Bundesregierung (so von

Gesundheitsminister Jens Spahn, der diesen Vorschlag eingebracht hat, oder von Bundesfamilienministerin Franziska Giffey) signalisiert. Andere Stimmen sind zurückhaltender oder schlagen andere Verpflichtungen vor: So fordert die CDU in Hamburg, dass sich alle städtischen Mitarbeiter impfen lassen müssen, die mit Kindern arbeiten. Dieser Vorschlag berücksichtigt auch das Votum des Deutschen Ethikrates, der eine unzulässige Verengung der aktuellen Debatte auf die Kinder, eine unzureichende Berücksichtigung der gesamten Datenlage und einen unscharfen Begriff der Impfpflicht kritisiert (Deutscher Ethikrat, 2019). Schließlich sind die Hälfte aller an Masern Erkrankten in Deutschland Erwachsene – und dies mit steigender Tendenz. Ein wirksamer Gemeinschaftsschutz könne daher nur dann erreicht werden, wenn auch bei Erwachsenen die Impfquoten erhöht werden. Im Übrigen stünden insbesondere Menschen, die aufgrund ihrer berufsbedingten Kontakte ein höheres Infektionsrisiko haben (z.B. Gesundheitsberufe oder pädagogisches Personal), in einer besonderen Verantwortung, gegebenenfalls durchzusetzen z.B. mit einem Tätigkeitsverbot für ungeimpfte Ärzte mit Patientenkontakt (Richter-Kuhlmann, 2019).

Gerade auch das Votum des Deutschen Ethikrates macht deutlich, dass die Einführung einer Impfpflicht zwar eine denkbare Strategie zur möglichen Erhöhung der Impfquote sein könnte, dass zunächst aber noch weitere Strategien zur Förderung einer höheren Durchimpfungsrate ausgeschöpft werden sollten. So sollten vor allem Anstrengungen verstärkt werden, Informationsdefizite zu beheben und besonders Eltern, Erziehungsberechtigte, Jugendliche und Erwachsene allgemein gezielt auf die Masernimmunisierung anzusprechen, Jugendliche z.B. im Rahmen der Jugendgesundheitsuntersuchung J1 und der erweiterten Gesundheitsvorsorge-Untersuchung ab dem 18. Lebensjahr. Interessant sind in diesem Zusammenhang auch Ergebnisse einer Untersuchung, die eine höhere Impfbereitschaft bei Menschen zeigen, denen erklärt wird, dass sie durch ihre Immunisierung zum Schutz von Mitmenschen beitragen können, die aus medizinischen Gründen nicht selbst geimpft werden können. Andererseits könnte es auch sein, dass Impfgegner wegen der Sanktionsandrohung noch verhärteter bei ihrer Meinung bleiben oder dass der ein oder andere denken könnte, dass die Überzeugungskraft des Impfnutzens wohl doch nicht ausreichend ist und man daher eine Impfpflicht einführen müsse (Wieler, 2019).

Und das Fazit?

Eine Masern-Impfpflicht stellt sich daher auf Grund der vorliegenden internationalen Erfahrungen und Publikationen allenfalls als „ultima ratio“ dar, alle kommunikativen Strategien sollten ausgeschöpft werden. Denkbar wäre eine Impfpflicht, wenn andere, durch Impfungen verhinderbare schwere Infektionserkrankungen wieder häufiger würden, wie z.B. Polio. Dies zeigen auch Studien, die sich vor

allem mit psychologisch basierten Strategien einer Veränderung der Impfskepsis beschäftigt haben (Betsch et al., 2019). Ein Beispiel ist auch die Broschüre „Informationen zur Masernimpfung“ des Bundeskanzleramtes, die u.a. in Kooperation mit der TK im November 2018 veröffentlicht worden ist (Presse- und Informationsamt der Bundesregierung, 2018). Solche auf psychologisch basierten Strategien aufgebauten Interventionen könnten sehr gut für kommende Kampagnen in Arztpraxen, Apotheken, Krankenhäusern, Kitas, Kindergärten oder Schulen genutzt werden, um Widerstände vor allem gegen die Masernimpfung zu verringern und damit den Bevölkerungsschutz vor vermeidbaren Infektionen zu erhöhen.

Die generelle Grippeimpfung aller gesunden Erwachsenen über 60 Jahre ist dahingegen wenig sinnvoll. Das Immunsystem wird mit zunehmendem Alter und den auftretenden Begleiterkrankungen schwächer – und reagiert immer schlechter auf die Impfung. Sinnvoll erscheint vielmehr die Impfung möglichst vieler Kinder und Jugendlicher, da ihre Immunantwort höher als bei den über 60-Jährigen ist. Zudem verbreiten Kinder und Jugendliche die Viren aufgrund ihrer vielen Sozialkontakte besonders stark. Die jährliche Impfung von Kindern könnte auch ältere Menschen und andere Risikogruppen wie Kleinkinder, Schwangere und schwerkranke Personen schützen. Wichtig wären in diesem Zusammenhang auch die Impfung von medizinischem Personal und Pflegeheimbewohnern sowie innerbetriebliche Impfprogramme, wenn eine hohe Durchimpfung erreicht werden kann. Damit könnte einer Weiterverbreitung entgegengewirkt werden.

Folgende Aspekte sollten bedacht und kommuniziert werden:

1. Impfungen gehören zweifelsohne zu den wirksamsten – und in einigen Fällen auch einzig möglichen – vorbeugenden Maßnahmen gegen teils schwerwiegende Infektionserkrankungen.
2. Viele der vorgesehenen Impfungen richten sich gegen Erkrankungen oder deren Komplikationen, die – teils als Folge eines lang etablierten Impfprogramms – insgesamt nur selten auftreten. Vor diesem Hintergrund gewinnt die Sicherheit der Impfstoffe eine besondere Bedeutung.
3. Ein Teil der Bevölkerung steht Impfungen skeptisch gegenüber. Dies betrifft derzeit vor allem die Masernimpfung, bei der in bestimmten Bevölkerungskreisen eine hohe Ablehnung erkennbar ist und für die aus Gründen des individuellen Schutzes für die Kinder, aber auch aus Gründen des Bevölkerungsschutzes eine Erhöhung der Impfquote auch im Rahmen einer Impfpflicht angestrebt wird. Wegen eines allgemeinen Rechtes auf ausreichende Information ist Transparenz bei Entscheidungen und Empfehlungen zu diesem Thema von großer Bedeutung. Dies betrifft neben objektiven Informationen zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden auch die Information, ob eher der individual- oder der bevölkerungsmedizinische Nutzen bei einer spezifischen Impfung im Vordergrund steht und warum dieser Nutzen aktuell so wichtig erscheint. Zwar sind in Bezug auf die Teilnahme an Impfungen die sozialen Unterschiede in den vergangenen Jahren geringer geworden (Poethko-Müller et al., 2007), die Durchimpfungsrate fällt aber bei einzelnen Impfungen durchaus unterschiedlich aus, in diesem Zusammenhang sei auch die HPV-Impfung als die zuletzt eingeführte Impfung genannt. Hier sollten eindruckliche und wirksame Informationskampagnen vor allem bei Masern wie z.B. früher zur Polio-Impfung genutzt werden: „Schluckimpfung ist süß, Kinderlähmung ist grausam.“ Die Auswirkungen einer Maserninfektion beim einem ungeimpften Kind können ebenfalls „grausam“ sein: Bei einem von 1.000 Kindern sind bleibende Schäden zu befürchten, als Nebenwirkung einer Impfung lediglich bei einem Kind von 1.000.000!



Quelle: Stiftung Deutsches Hygiene-Museum Dresden (um 1965)

4. Wichtig ist es, mit impffördernden Maßnahmen auch die zu erreichen, die davon profitieren. Die Angabe von Termingründen als häufigsten Hinderungsgrund gegen eine Impfung sollte zum Anlass genommen werden, praxisferne Gelegenheiten für Impfungen in Schulen oder z.B. bei einem Wahltermin, bei den Behörden zur Verlängerung von Personalausweisen und Pässen oder in der KFZ-Zulassungsstelle anzubieten. Insbesondere vor Aufnahme in eine Kinderbetreuungseinrichtung (Kita, Kindergarten) und in die Grundschule sowie auch später in Zusammenarbeit mit den Schulen bietet sich die Möglichkeit der Überprüfung des Impfausweises und des Nachholens von fehlenden Impfungen.
5. Die in Deutschland für die Impfempfehlungen zentrale Stelle, die STIKO, muss über jeden Verdacht der Befangenheit erhaben sein.

6. Impfungen gegen bestimmte Erreger oder bestimmte Erreger-Subgruppen können dazu führen, dass die Zahl der betreffenden Erkrankungen sinkt, Erkrankungen durch andere Erreger(-Subgruppen) dagegen zunehmen. Für solche Veränderungen ist ein langfristiges Monitoring zu fordern.

Quellen

- AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0270LL_Praevention_Zervixkarzinom_2018-01.pdf, letzter Zugriff: 09.07.2019.
- B-A-D – Gesundheitsvorsorge und Sicherheitstechnik GmbH (2019). <https://www.bad-gmbh.de/glossar/show-term/infektionsschutz-1797/>, letzter Zugriff: 20.06.2019.
- Baguelin M, Camacho A, Flasche S, Edmunds WJ (2015). Extending the elderly- and risk-group programme of vaccination against seasonal influenza in England and Wales: a cost-effectiveness study. *BMC Med* 13 (1):236.
- Berres I (2019). Wo die Impfpflicht gilt - und wie sie wirkt. Erfahrungen aus zwölf EU-Ländern. Spiegel Online. <https://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/impfpflicht-in-diesen-eu-laendern-funktioniert-sie-a-1259575.html>, letzter Zugriff: 20.06.2019.
- Betsch C, Böhm R, Korn L, Holtmann C (2017). On the benefits of explaining herd immunity in vaccine advocacy. *Nature Human Behaviour*. 1 (3): 0056.
- Betsch C, von Hirschhausen E, Zylka-Menhorn V (2019a). Professionelle Gesprächsführung – wenn Reden Gold wert ist. *Deutsches Ärzteblatt*. 116(11): A-520 / B-427 / C-422.
- Betsch C, Schmid P, Korn L, Steinmeyer L, Heinemeier D, Eitze S et al. (2019b). Impfverhalten psychologisch erklären, messen und verändern. *Bundesgesundheitsblatt*. 62:400.
- BfArM/PEI – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte/Paul-Ehrlich-Institut (2017). Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. Informationen aus BfArM und PEI. 1: 17-25.
- BMG – Bundesministerium für Gesundheit (2015). Nationaler Aktionsplan 2015–2020 zur Elimination der Masern und Röteln in Deutschland. Hintergründe, Ziele und Strategien. https://www.gmkonline.de/documents/Aktionsplan_Masern_Roeteln_2.pdf, letzter Zugriff: 02.06.2019.
- BMG – Bundesministerium für Gesundheit (2019). Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit Entwurf eines Gesetzes für den Schutz vor Masern und zur Stärkung der Impfprävention (Masernschutzgesetz). https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/M/Masernschutzgesetz-RefE.pdf, , letzter Zugriff: 02.07.2019.
- Brewer NT, Hall ME, Malo TL, Gilkey MB, Quinn B, Lathren C (2017). Announcements versus conversations to improve HPV vaccination coverage: a randomized trial. *Pediatrics*. 139 (1): e20161764.
- BZgA – Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (2019). Masern-Impfung bei Kindern. <https://www.impfen-info.de/impfempfehlungen/fuer-kinder-0-12-jahre/masern/>, letzter Zugriff: 13.08.2019.
- Caldeira D, Ferreira JJ, Costa J (2018). Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease mortality. *Lancet*. 391: 426–7.
- Chavez LL, Davenport MP, Shiver JW, Tussey LG, Cox KS, Bachinsky M et al. (2008). The effect of early versus delayed challenge after vaccination in controlling SHIV 89.6P infection *Virology* 381(1), 75–80.

- Chen RT (1999). Vaccine risks: real, perceived and unknown. *Vaccine* 17 (3): 41–6.
- DÄ – Deutsches Ärzteblatt (2019). Masern: Lieferengpass bei Kombipräparat. *Dt. Ärztebl* (116)31/32: A1410.
- Destatis – Statistisches Bundesamt (2018). Bundesländer mit Hauptstädten nach Fläche, Bevölkerung und Bevölkerungsdichte am 31.12.2017. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Laender-Regionen/Regionales/Gemeindeverzeichnis/Administrativ/02-bundeslaender.html>, letzter Zugriff: 03.07.2019.
- Deutscher Ethikrat (2019). Ethikrat fordert differenziertere Debatte zur Impfpflicht. Pressemitteilung am 02/2019. <https://www.ethikrat.org/mitteilungen/2019/ethikrat-fordert-differenziertere-debatte-zur-impfpflicht/>, letzter Zugriff: 02.06.2019.
- Dominus S (2011). The Crash and Burn of an Autism Guru. *The New York Times Magazine*. <https://www.nytimes.com/2011/04/24/magazine/mag-24Autism-t.html?pagewanted=all&r=0>, letzter Zugriff: 24.06.2019.
- Dowdle WR, De Gourville E, Kew OM, Pallansch MA, Wood DJ (2003). Polio eradication: the OPV paradox. *Rev. Med. Virol.*, 13(5), 277–291.
- Drolet M, Bénéard E, Pérez N, Brisson M, Ali H, Bolly MC et al. (2019). Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*, [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)30298-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)30298-3/fulltext), letzter Zugriff: 05.07.2019.
- Eitze S, Fleischmann-Struzek C, Betsch C, Reinhart K, the vaccination60+ study group (2018). Determinants of sepsis knowledge: a representative survey of the elderly population in Germany. *Critical Care*. <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-018-2208-5>, letzter Zugriff: 21.06.2019.
- ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control. (2019). Vaccination coverage for the second dose of measles-containing vaccine, EU/EEA, 2017. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/vaccination-coverage-second-dose-measles-containing-vaccine-eueea-2017>, letzter Zugriff: 19.04.2019.
- Gagneur A, Lemaître T, Gosselin V, Farrands A, Carrier N, Petit G, et al. (2018). A postpartum vaccination promotion intervention using motivational interviewing techniques improves short-term vaccine coverage: PromoVac study. *BMC Public Health*. <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-018-5724-y>, letzter Zugriff 21.06.2019.
- Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, Naud P, Salmeron J, Chow, SN et al. (2016). Prior human papillomavirus-16/18 AS04-
adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *International Journal of Cancer* 139(12): 2812-2826.
- Haverkate M, D'Ancona F, Giambi C, Johansen K, Lopalco PL, Cozza A et al. (2012). Mandatory and recommended vaccination in the EU, Iceland and Norway: results of the VENICE 2019 survey in the ways implementing national vaccination programmes. *Euro Surveill*. 17(22):pii=20183.
- Horstkötter N, Müller U, Ommen O, Platte A, Reckendrees B, Stander V et al. (2017). Einstellungen, Wissen und Verhalten von Erwachsenen und Eltern gegenüber Impfungen – Ergebnisse der Repräsentativbefragung 2016 zum Infektionsschutz. Köln: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung.
- IMS Health – Institut für medizinische Statistik (Hrsg.) (2017). Der pharmazeutische Markt in Deutschland. Stand der Information: Dezember 2017, Frankfurt a.M.: Im Eigenverlag.
- Insight Health (2019). Jeder fünfte gegen HPV geimpfte Jugendliche ist männlich. www.insight-health.de/sites/default/files/2019-08/IH-Pressemitteilung_HP-V-Impfung.pdf, letzter Zugriff: 01.08.2019.

- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2011). IQWiG-Berichte; Band 106. Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms: Abschlussbericht.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2014). IQWiG-Berichte; Band 222. Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms: Aktualisierung. Rapid Report.
- Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE (2010). Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2 (CD004876).
- Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E (2012). Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 8. (CD004879).
- Klein S, Schöneberg I, Krause G (2012). Vom Zwang zur Pockenschutzimpfung zum Nationalen Impfplan. Die Entwicklung des Impfwesens vom Deutschen Kaiserreich bis heute. *Bundesgesundheitsblatt* 55:1512–1523.
- Lewandowsky S, Ecker UK, Seifert CM, Schwarz N, Cook J (2012). Misinformation and its correction continued influence and successful debiasing. *Psychological Science in the Public Interest* 13 (3): 106–31.
- Loeb M, Russell ML, Moss L, Fonseca K, Fox J, Earn DJ et al. (2010). Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. *JAMA* 303(10):943-50.
- Nuffield Council of Bioethics (2007). Public health: ethical issues. Nuffield Council of Bioethics, London, http://www.nuffieldbioethics.org/fileLibrary/pdf/Public_health_-_ethical_issues.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2019.
- Matysiak-Klose D, Santibanez S (2018). Aktuelle Epidemiologie der Masern in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin*. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/33_18.pdf?__blob=publicationFile, letzter Zugriff 21.06.2019.
- McGuire A, Drummond M, Keeping S (2015). Childhood and adolescent influenza vaccination in Europe: A review of the evidence. FINAL Report April 2015. LSE enterprise. <http://blogs.lse.ac.uk/lseenterprise/files/2015/04/ChildhoodAndAdolescentInfluenzaVaccination.pdf>, letzter Zugriff: 09.07.2019.
- Müller T (2019). Humane Papillomviren. Erfolg mit HPV-Screening: Weniger Zervixkarzinome. *CME Premium-Fortbildung für die medizinische Praxis*. 16 (6): 38–38.
- Murch SH, Anthony A, Casson DH, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, et al. (2004). Retraction of an interpretation. Erratum for Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 363 (9411): 750.
- Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA et al. (2012). Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 12(1): 36–44.
- PEI – Paul-Ehrlich-Institut (2019). Impfstoffe gegen Masern. <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoff-impfstoffe-fuer-den-menschen/masern/masern-node.html>, letzter Zugriff: 28.05.2019.
- Poethko-Müller C, Kuhnert R, Schlaud M (2007). Durchimpfung und Determinanten des Impfstatus in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz*. 50(5/6): 851-862.
- Poethko-Müller C, Schmitz R (2013). Impfstatus von Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 56(5-6): 845–857.

- Poethko-Müller C, Kuhnert R, Gillesberg Lassen S, Siedler A (2019). Durchimpfung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Aktuelle Daten aus KiGGS Welle 2 und Trends aus der KiGGS-Studie. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 62(4): 410–421.
- Presse- und Informationsamt der Bundesregierung (2018). Informationen zur Masernimpfung. Materialband. <https://www.bundesregierung.de/resource/blob/975272/1504716/889f782b1d2dae7f7a467c97ad81df8c/2018-07-12-masernimpfung-materialband-data.pdf?download=1>, letzter Zugriff: 14.08.2019.
- Razum O, Matysiak-Klose D, Kourou B (2016). Elimination von Masern und Röteln. Keine signifikante Verbesserung. Deutsches Ärzteblatt. 14: A646-A651.
- Richter-Kuhlmann E (2019). Ethikrat gegen generellen Zwang. Deutsches Ärzteblatt 116(27–28): A 1306-A 1307.
- Rieck T, Matysiak-Klose D, Hellenbrand W, Koch J, Feig M, Siedler A, et al. (2019). Umsetzung der Masern- und Pertussisimpfempfehlungen für Erwachsene: Analyse von Daten des bundesweiten Monitorings der KV-Impfsurveillance. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz, 62(4), 422–432.
- Riley C, Wheeler DS (2012). Prevention of sepsis in children: a new paradigm for public policy. Critical Care Research and Practice. 2012: 437139.
- AGI – Robert Koch-Institut Arbeitsgruppe Influenza (o. J.). RKI : <https://influenza.rki.de/MapArchive.aspx>, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- RKI – Robert Koch-Institut (o. J.). SurvStat@RKI 2.0. <https://survstat.rki.de>, letzter Zugriff: 02.06.2019.
- RKI – Robert Koch-Institut (2007). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2007/Ausgabenlinks/30_07.pdf?__blob=publicationFile, letzter Zugriff: 09.07.2019.
- RKI – Robert Koch-Institut (2017). VacMap - Measles Vaccination Coverage in Germany, Robert Koch-Institut. . <http://www.vacmap.de/>, letzter Zugriff: 19.04.2019.
- RKI – Robert Koch-Institut (2018a). Impfkalender. Epidemiologisches Bulletin https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Aktuelles/Impfkalender.pdf?sessionid=5E0D0665A927532BD064533E5251A8A4.1_cid390?__blob=publicationFile, letzter Zugriff: 03.06.2019.
- RKI – Robert Koch-Institut (2018b). Epidemiologisches Bulletin 1. Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance – Impfquoten ausgewählter Schutzimpfungen in Deutschland. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/01_18.pdf?__blob=publicationFile, letzter Zugriff 21.06.2019.
- RKI – Robert Koch-Institut (2018c). Humane Papillomviren, RKI-Ratgeber 2018. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HPV.html#doc11064408bodyText2, letzter Zugriff 21.06.2019.
- RKI – Robert Koch-Institut (2018d). Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2017. https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/5820/Jahrbuch_2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y, letzter Zugriff 10.07.2019.
- RKI – Robert Koch-Institut. (2019a). Epidemiologische Situation der Masern und Röteln in Deutschland in 2018. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Praevention/elimination_04_01.html, letzter Zugriff: 19.04.2019.
- RKI – Robert Koch-Institut. (2019b). Schutzimpfung gegen Masern: Häufig gestellte Fragen und Antworten, letzter Zugriff: 28.05.2019. https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/MMR/FAQ-Liste_Masern_Impfen.html

- SIKO – Sächsische Impfkommision (2019). Synopsis-Impfkalender für Kinder, Jugendliche und Erwachsene im Freistaat Sachsen. Zugriff am 28.05.2019. https://www.slaek.de/media/dokumente/02medien/Patienten/gesundheitsinformationen/impfen/Synopsis_2019.pdf, letzter Zugriff: 24.06.2019.
- Silman AJ, Allwright SPA (1988). Elimination or reduction of diseases? Opportunities for health service action in Europe. Oxford: Oxford University Press.
- Stiftung Deutsches Hygiene-Museum Dresden (um 1965). Kinderlähmung droht wieder/Schluckimpfung ist süß/Kinderlähmung ist grausam. Deutschland um 1965, Herausgeber unbekannt, Inv-Nr. 2010/410. Dauerleihgabe der Novartis Behring.
- Stiftung Warentest (2018). Grippe: Für wen eine Impfung sinnvoll ist. <https://www.test.de/Grippeschutzimpfung-Fuer-wen-der-Gang-zum-Arzt-sinnvoll-ist-4624021-0/> 17.10.2018, letzter Zugriff 21.06.2019.
- STIKO – Ständige Impfkommision (2013). Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) zur konsequenten Umsetzung der Standardimpfempfehlungen gegen Masern im Säuglings- und Erwachsenenalter. Epidemiologisches Bulletin Nr. 16.
- STIKO – Ständige Impfkommision. (2018a). Impfkalender 2018. https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Aktuelles/Impfkalender.pdf?__blob=publicationFile, letzter Zugriff: 28.05.2019.
- STIKO – Ständige Impfkommision (2018b). Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) beim Robert Koch-Institut – 2018/2019. Epidemiologisches Bulletin Nr. 34.
- Uhlmann, B (2019). Bis etwas gefunden wird. SZ. 134: 14.
- Uzicanin A, Zimmerman L (2011). Field effectiveness of live attenuated measles-containing vaccines: a review of published literature. The Journal of Infectious Diseases. 204 (1): S133-48
- Wellcome (2019). The Wellcome Global Monitor 2018. How does the world feel about science and health? <https://wellcome.ac.uk/sites/default/files/wellcome-global-monitor-2018.pdf>, letzter Zugriff: 24.06.2019
- WHO – World Health Organization (2017). Weekly epidemiological record. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255353/WER9219.pdf;jsessionid=193F05D94016FDBBD9AF687F71D6FA04?sequence=1>, letzter Zugriff 21.06.2019.
- WHO – World Health Organization (2018a). Measles. <https://www.who.int/immunization/diseases/measles/en/>, letzter Zugriff: 28.05.2019.
- WHO – World Health Organization (2018b). Seventh Meeting of the European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination (RVC). <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/measles-and-rubella/publications/2018/7th-meeting-of-the-european-regional-verification-commission-for-measles-and-rubella-elimination-rvc.-report>, letzter Zugriff: 02.06.2019
- WHO – World Health Organization (2019a). Measles: Key facts. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/measles>, letzter Zugriff: 28.05.2019.
- WHO – World Health Organization (2019b). New measles surveillance data for 2019. <https://www.who.int/immunization/newsroom/measles-data-2019/en/>, letzter Zugriff: 02.06.2019.
- WHO – World Health Organization (2019c). WHO EpiData. January 2018 - December 2018. www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/394060/2019_01_Epi_Data_EN_Jan-Dec-2018.pdf?ua=1, letzter Zugriff: 18.04.2019.

WHO – World Health Organization (2019d). WHO EpiData. January 2018 – December 2018. http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0004/394060/2019_01_Epi_Data_EN_Jan-Dec-2018.pdf?ua=1, letzter Zugriff: 18.04.2019.

WHO – World Health Organization (2019c). WHO EpiData. January 2018 - December 2018. www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/394060/2019_01_Epi_Data_EN_Jan-Dec-2018.pdf?ua=1, letzter Zugriff: 18.04.2019.

WHO – World Health Organization & UNICEF. (2018). WHO-UNICEF estimates of MCV1 coverage. https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tswucoveragemcv1.html, letzter Zugriff: 28.05.2019.

Wieler LH (2019). zitiert nach Geissel W (2019). Ungeimpfte Ärzte: Gefahr für Patienten, Risiko für Kliniken. Ärzte Ztg online. 3. Mai 2019, <https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/infektionskrankheiten/article/934935/ungeimpfte-aerzte-gefahr-patienten-risiko-kliniken.html>, letzter Zugriff: 24.06.2019.

7 Keypoints und Fazit

- Im Jahr 2016 kamen insgesamt 50 neue nicht-generische Arzneimittel auf den deutschen Markt. Neun davon enthielten bereits bekannte Wirkstoffe in neuen Kombinationen, weitere acht Arzneistoffe (Cabozantinib, Daclizumab, Guanfacin, Irinotecan, Ivermectin, Lenvatinib, Pivmecillinam und Umeclidinium) waren mit einer Zulassung für andere Indikationen schon länger auf dem Markt. Von den verbleibenden 33 tatsächlich neuen Arzneimitteln enthielten drei unterschiedliche Kombinationspräparate jeweils denselben neuen Wirkstoff (Tenofoviralfenamid), so dass es faktisch 31 neu eingeführte Arzneistoffe gab. Weil Präparate, die primär im Krankenhaus eingesetzt werden oder aufgrund ihrer speziellen und seltenen Indikation in der ambulanten Versorgung keine Rolle spielen, und (vorübergehend) vom Markt genommene Arzneimittel nicht berücksichtigt wurden, bewertet der Innovationsreport 2019 23 neue Arzneimittel des Jahres 2016.
- Alle 33 der im Jahr 2016 in Deutschland neu eingeführten Arzneimittel wurden nach einer zentralisierten Zulassung durch die EMA auf den Markt gebracht.
- Acht dieser 33 neuen Arzneimittel (Daratumumab, Elbasvir/Grazoprevir, Elotuzumab, Migalastat, Olaratumab, Osimertinib, Selexipag und Velpatasvir/Sofosbuvir) kamen im Rahmen eines beschleunigten Zulassungsverfahrens auf den Markt. Die Onkologika Daratumumab, Olaratumab und Osimertinib erhielten zunächst nur eine bedingte Zulassung (*Conditional Marketing Authorisation, CMA*), die bei Daratumumab und Osimertinib nach Einreichung zusätzlicher Daten in eine reguläre Zulassung umgewandelt wurde. Die EU-Zulassung von Olaratumab wurde wegen fehlender therapeutischer Wirksamkeit im Mai 2019 widerrufen.
- Wie schon im Jahr 2015 stellen auch in 2016 die antineoplastischen Wirkstoffe die größte Indikationsgruppe der neu eingeführten Arzneimittel. Im Innovationsreport 2019 sind sieben der 23 bewerteten Arzneimittel Onkologika (ATC-3-Gruppe L01), davon drei monoklonale Antikörper, zwei Proteinkinaseinhibitoren, ein klassisches Zytostatikum und ein Gentherapeutikum. Weitere fünf Arzneimittel enthalten antivirale Wirkstoffe (ATC-3-Gruppe J05) und drei rekombinante Gerinnungsfaktoren (ATC-3-Gruppe B02). Die restlichen acht Wirkstoffe verteilen sich auf unterschiedliche andere Indikationsbereiche.
- Dass neun der 23 bewerteten neuen Arzneimittel (knapp 40 %) – vier monoklonale Antikörper, drei Gerinnungsfaktoren, ein Gentherapeuti-

kum und ein Impfstoff – zu den Biologika gehören, unterstreicht deren zunehmende Bedeutung in der Arzneimitteltherapie.

- Unter den 31 Neueinführungen des Jahres 2016 sind neun *Orphan*-Arzneimittel. Sechs davon wurden im Innovationsreport 2019 berücksichtigt, ihr Anteil an den 23 insgesamt bewerteten Arzneimitteln liegt mit 26 % niedriger als in den Jahren 2018 (34 %) und 2017 (38 %).
- Von den in den Innovationsreport 2019 aufgenommenen 23 neuen Arzneimitteln des Jahres 2016 wurden im Jahr 2017, d.h. im Jahr nach ihrer Markteinführung, 128,5 Tausend Packungen mit einem Umsatz von 167 Mio. € für TK-Versicherte verordnet. Verglichen mit den Ergebnissen des Innovationsreports 2018 lag diese Menge rund 7 % unterhalb der Menge des Vorjahres (138,1 Tausend). Die Ausgaben der TK für die neuen Arzneimittel lagen dagegen um 15 % höher, weil der durchschnittliche Preis pro Packung der neuen Wirkstoffe von 1.048 € im Jahr 2016 auf 1.298 € im Jahr 2017 angestiegen war.
- Im Innovationsreport 2018 hatte sich angedeutet, dass der Anteil der positiv mit einer „grünen“ Gesamtampel zu bewertenden Arzneimittel ansteigen würde. Insgesamt konnten im Jahr 2018 sechs der 32 aufgenommenen Mittel diese beste Bewertung erreichen (knapp 19 %). Anhand der Ergebnisse des letzten Innovationsreportes war anzunehmen, dass sich mit dem AMNOG-Verfahren auch die Studienlage und Evidenzbasierung für die neuen Arzneimittel verbessert hätte. Im Innovationsreport 2019 haben nun fünf von 23 neuen Mitteln eine „grüne“ Ampel erreicht, was einem Anteil von knapp 22 % entspricht. Eine leichte Steigerung ist also zu konstatieren. Das Gesamtergebnis der Bewertungen fällt durch die 14 Arzneimittel mit einem roten Gesamt-Score allerdings schlechter aus als im letzten Jahr: 61 % der bewerteten Arzneimittel erhielten eine rote Gesamtampel, die Bestätigung des AMNOG-Verfahrens kann also nicht aufrechterhalten werden.
- Trotz dieses eher „bescheidenen“ Gesamtergebnisses wurden 13 Arzneimittel – und nicht nur die positiv bewerteten Mittel – in Leitlinien oder Therapieempfehlungen aufgenommen. Solche Ergebnisse lassen Zweifel daran aufkommen, ob die Auswertung der vorliegenden Evidenz immer unabhängig und neutral durchgeführt wird oder ob nicht auch ökonomische oder klinisch-wettbewerbliche Interessen die Behandlungsempfehlungen der Fachgesellschaften beeinflussen.
- In diesem Zusammenhang sind auch neue Erkenntnisse bezüglich der Unbedenklichkeit neuer Arzneimittel zu erwähnen. Für zwei der 23 bewerteten Arzneimittel liegen Blaue-Hand-Informationen vor. Es wurden insgesamt sechs Rote-Hand-Briefe verschickt, was darauf hindeutet,

dass Zulassungsstudien mit selektierten Patientengruppen nur ein eingeschränktes Bild von möglichen unerwünschten Wirkungen liefern. Gerade im Zusammenhang mit beschleunigten Zulassungen sind daher Pharmakovigilanzstudien im „Nachmarkt“, also während der Anwendung der neuen Arzneimittel in der alltäglichen Patientenversorgung, und eine Spätbewertung der Erfahrungen dringend erforderlich. Nur so können potentielle Risiken und die Verträglichkeit, insbesondere in Bezug auf seltene unerwünschte Wirkungen, besser eingeschätzt werden.

- Das Thema „Impfen und Impfpflicht“ wird in einem eigenen Kapitel des Innovationsreportes 2019 behandelt. Im Mittelpunkt steht dabei die Diskussion über die notwendige Erhöhung der Impfquote bei den Masernimpfungen, es werden aber auch Daten zur HPV- und Gripeschutzimpfung vorgestellt. Bezüglich der HPV-Impfung haben sich die Erkenntnisse bei der Anwendung dieser Impfung weltweit verbessert und die Empfehlungen für eine Impfung wurden insofern erweitert, als dass neben Mädchen im Alter von neun bis 14 Jahren nun auch Jungen im gleichen Alter geimpft werden sollen. Zur Gripeschutzimpfung mehren sich international die Hinweise, besser Kinder und Jugendliche zu impfen statt grundsätzlich ältere Menschen ab dem 60. Lebensjahr. Vieles deutet darauf hin, dass mit gesteigerten Impfraten gegen Grippe bei Kindern und Jugendlichen ein stärker wirksamer „Herdeneffekt“ in der Gesellschaft erreicht werden kann als mit der routinemäßigen Impfung von älteren Menschen, deren Immunsystem weniger gut auf die Impfung anspricht. Es sollten daher vermehrt stratifizierte Empfehlungen für die Grippeimpfung bestimmter Gruppen älterer Menschen formuliert und gleichzeitig hohe Impfquoten bei Kindern und Jugendlichen angestrebt werden.
- Bei der Strategie, die Masernimpfquoten zu erhöhen, insbesondere mit Blick auf die zweite Impfung, zeigen europäische Vergleichsdaten, dass eine Impfpflicht keineswegs zwangsläufig die Impfquoten verbessert und zum angestrebten und für den Impfschutz in einer Gesellschaft wirksamen Niveau von über 95 % führt. Insofern sollte auch das Votum des Deutschen Ethikrates beachtet werden, der zum einen als Strategie zu einem verbesserten Masernschutz nicht nur die Kinder, sondern ebenso die Erwachsenen berücksichtigt sehen möchte, und der andererseits betont, dass auch andere Maßnahmen wie verbesserte Aufklärungs- und Informationskampagnen verstärkt werden sollten, bevor als „Ultima Ratio“ die gesetzlich verbindliche und von Sanktionen begleitete Impfpflicht eingeführt wird.

Fazit

Immer deutlicher zeigt sich – und dies ist sicherlich auch ein Erfolg der Diskussionen, die durch die bisher publizierten Innovationsreporte ausgelöst wurden –, dass sowohl für den G-BA als auch für das IQWiG Ergänzungen des AMNOG-Bewertungsprozesses notwendig erscheinen. So beklagt das IQWiG, „dass über die Hälfte der Arzneimittel, die seit 2011 in Deutschland auf den Markt kamen, ohne belegten Zusatznutzen aus der frühen Nutzenbewertung hervorgegangen sind“ (IQWiG, 2019). Es sei daher notwendig, die Vergleichstherapien in Zulassungsstudien dem aktuellen Standard anzupassen und vor allem in Zeiten beschleunigter Zulassungen aussagekräftige Daten für die Anwendung der Arzneimittel zu sammeln. Damit greift das IQWiG ebenso wie der G-BA Forderungen aus den bisherigen Innovationsreporten nach einer kontrollierteren Einführung neuer Arzneimittel auf (begleitende Versorgungsforschung und Spätbewertung). Der G-BA hat im Entwurf seiner Stellungnahme zur Verbesserung der Arzneimittelversorgung den Begriff der „versorgungsbegleitenden Studien“ in die Diskussion gebracht, die helfen sollen, den Patientennutzen genauer als bisher klassifizieren zu können. Dieser Patientennutzen (siehe § 35 b SGB V), der insbesondere an den Indikatoren Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Lebensdauer, Verringerung der Nebenwirkungen sowie Verbesserung der Lebensqualität bestimmt wird, ist nur sehr eingeschränkt auf der Basis von klinischen Zulassungsstudien und noch weniger von solchen Studien zu erkennen, die im Zusammenhang mit einer beschleunigten Zulassung vorgelegt werden. Weitere Studien in der realen Patientenversorgung sind unabdingbar – diese Forderung wird auch weiterhin Teil der Konsequenzen der Ergebnisse des Innovationsreportes bleiben.

Quellen

IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2019). Frühe Nutzenbewertung zeigt Schwächen in der Entwicklung neuer Arzneimittel auf. Pressemitteilung 11.07.2019.
<https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/2019/fruehe-nutzenbewertung-zeigt-schwaechen-in-der-entwicklung-neuer-arzneimittel-auf.12351.html>, letzter Zugriff: 19.07.2019.