
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

Dr. Stanislava Dicheva-Radev, Dörte Fuchs, Prof. Dr. Gerd Glaeske,
Dr. Iris Hinneburg, Prof. Dr. med. Winfried V. Kern, Anja Lübs,
Chantal Meißner, 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.....	69
4.3 Daratumumab.....	84
4.4 Efmoroctocog alfa.....	114
4.5 Eftrenonacog alfa.....	130
4.6 Elbasvir/Grazoprevir	140
4.7 Elotuzumab	152
4.8 HPV-Impfstoff	168
4.9 Mepolizumab	186
4.10 Migalastat	208
4.11 Olaratumab.....	216
4.12 Opicapon.....	236
4.13 Osimertinib	246
4.14 Palbociclib	268
4.15 Pitolisant	282
4.16 Sacubitril/Valsartan.....	290
4.17 Selexipag.....	304
4.18 Sofosbuvir/Velpatasvir.....	314
4.19 Talimogen laherparepvec	328
4.20 Tenofovirafenamid (TAF)	342
4.21 Trifluridin/Tipiracil	364
5 Diskussion	380
6 Impfen und Impfpflicht	391
7 Keypoints und Fazit	446

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-Neprilysin-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-Arzneimittel</i> 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	Catechol-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-Schlafträgheitsskala
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-Releasingshormon
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> , Gesamtansprechrates
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
PGL 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 Gesamtempel. 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 Gesamtempel 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 Impfempfehlungen 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 beispielweise 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

kränkenden 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

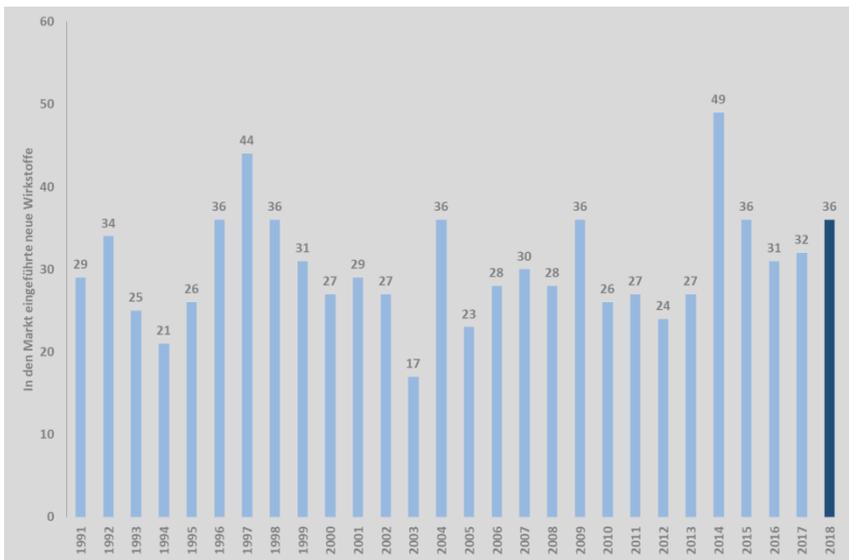
Im Innovationsreport 2019 werden die im Jahr 2016 neu zugelassenen Arzneimittel bezüglich ihrer Verordnungshäufigkeit und der publizierten wissenschaftlichen Ergebnisse zum Patientennutzen und zu den neu aufgetretenen unerwünschten Ereignissen im Versorgungsalltag analysiert und nach den Grundsätzen 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 Gesamtbewertung miteingehen, wurden die Preise mit Stand vom 15. Januar 2019 herangezogen. Auf der Basis der TK-Routinedaten wurden auch regionale Verordnungskarakteristika 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.

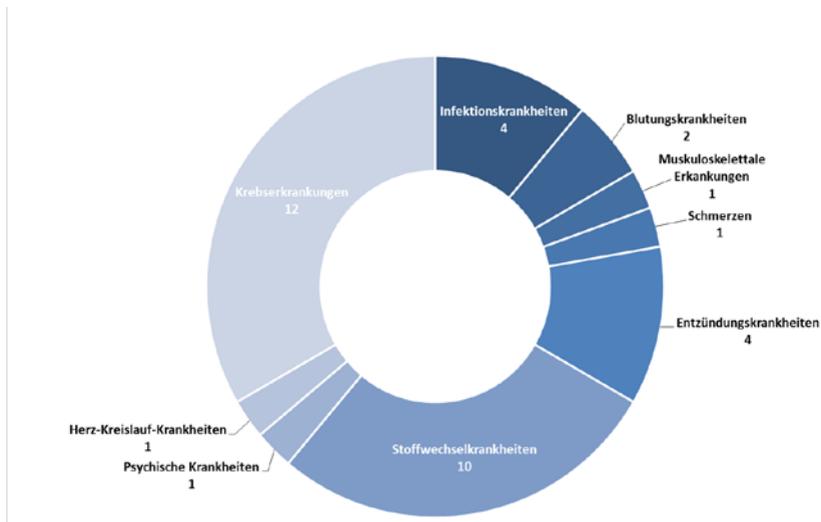
Abbildung 1.1: Neue Wirkstoffe im Jahr 2018



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), muskelskeletale 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

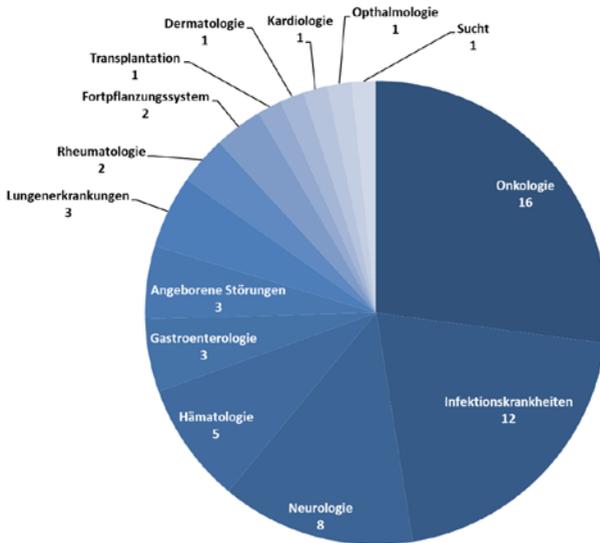
Anwendungsgebiet	Wirkstoff	
Krebserkrankungen	Brustkrebs	Abemaciclib
	Begleitbehandlung bei Stammzelltransplantation	allogene, rekombinante T-Zellen
	DLBC, PMBCL	Axicabtagen ciloleuceel
	Melanom	Binimetinib
	Lungenkrebs (NSCLC)	Durvalumab
	Melanom	Encorafenib
	akute myeloische Leukämie (AML)	Gemtuzumab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

Anwendungsgebiet		Wirkstoff
Stoffwechselkrankheiten	Diabetes mellitus Typ 2	Ertugliflozin / Sitagliptin
	Harnstoffzyklusstörungen	Glycerolphénylbutyrat
	Polyneuropathien bei ererbter 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
	Plaques-Psoriasis	Tildrakizumab
Infektionskrankheiten	Prävention einer Re-Infektion mit Clostridium difficile	Bezlotoxumab
	HIV-Infektion	Bictegravir / Emtricitabin / Tenofoviralfenamid
	Gürtelrose-Prävention	Impfstoff gegen Herpes Zoster
	CMV-Prophylaxe bei Stammzelltransplantation	Letemovir
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 Knochenkrankung	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)-Analoge, 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 (Stegujan®). 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 Waisenzneimittel 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 offen und damit hinreichend entwicklungs offen einsetzen zu können, 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, therapierelevante 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; 22.
- 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 neunvalentes 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* (EPhMRA) 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 derartige 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

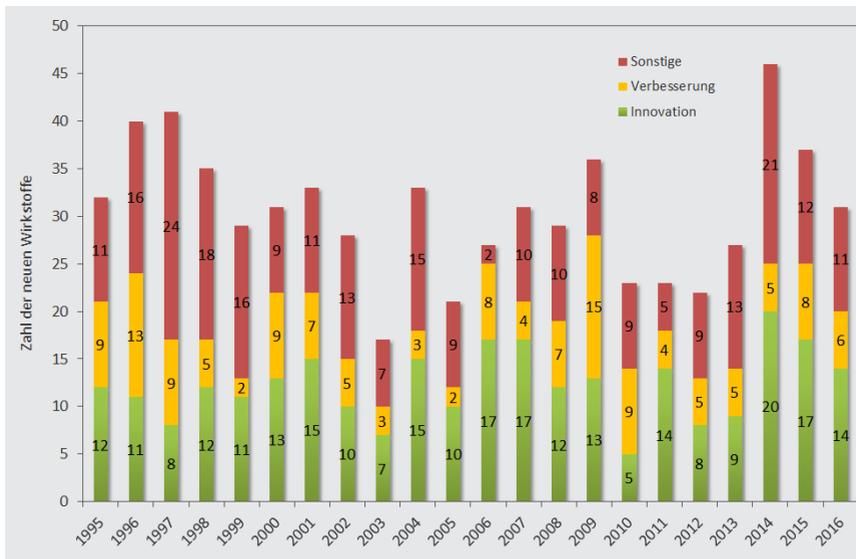
Quellen

- 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 (Tenofoviralfenamid). 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 Protoporphyrin, 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, Opicapon, 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 Opicapon. 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
Albutrepenonacog 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	Analogpräparat
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 Option zur Verlängerung des PFS, weitere Studien zum CER bei MM erforderl., auch wgn. der exorbitanten Jahrestherapiekosten	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 Jahrestherapiekosten	Sprung-innovation
Elbasvir/ Grazoprevir	cHCV	ZN nicht belegt (2/2)	C	Variante ohne bes. Stellenwert mit mögl. Preisvorteil Mittel der Wahl nur bei Genotyp 1&4 mit schwerer od. dialysepflichtiger Niereninsuffizienz	keine	Analogpräparat
Humaner Papillomvirus-Impfstoff (nonavalent)	HPV-Impfstoff	keine NBW	B	Mittel der Wahl einige offene Fragen	wirksam zur Verhinderung von Genitalwarzen 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 Einschränkgn.	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	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)	B	keine	keine	Schritt- innovation
Sofosbuvir/ Velpatasvir	cHCV	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	Mittel der Wahl in best. Situationen jedoch mit geringem Erfahrung- 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/Tenofoviralafenamid 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-Erkrankungs 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 Tenofoviralafenamid-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 (Uptravi®)	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	Opicapon (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

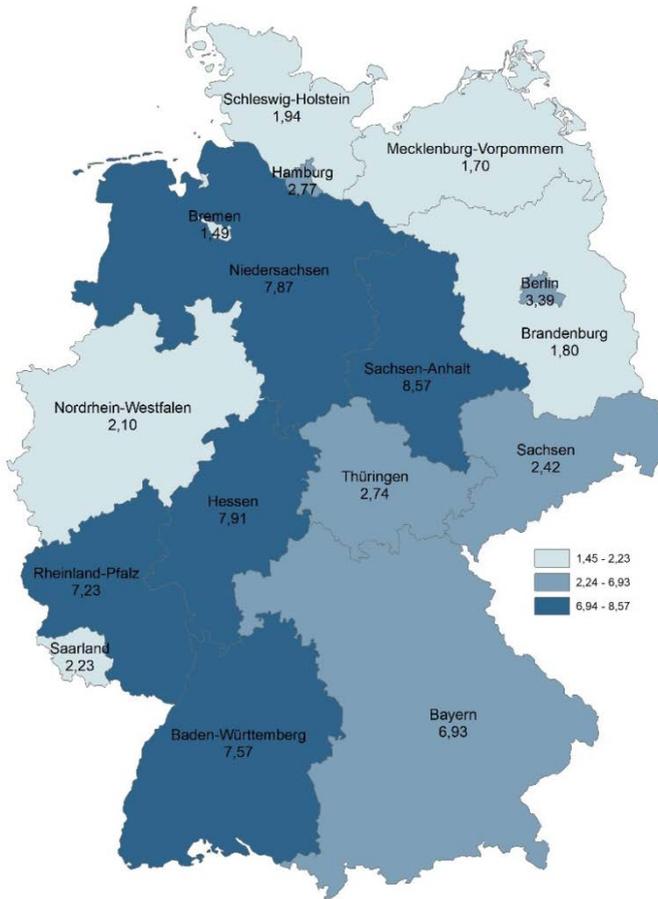
*GKV-Zahlen sind nicht vollständig abbildbar

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

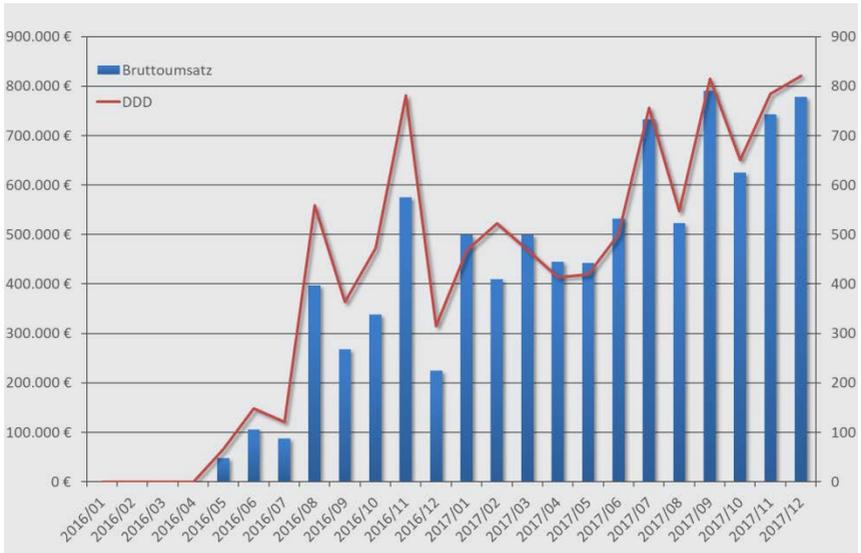
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Albutrepenonacog alfa	35 – 75 I.E./kg KG alle 7 – 14 Tage	26 – 52	92.820,00 – 572.390,00 €*

* 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)



Wirkstoff und Pharmakologie

Albutrepenonacog alfa ist ein rekombinanter Gerinnungsfaktor IX, dessen Halbwertszeit durch Fusion mit rekombinantem Albumin verlängert wurde.

Faktor IX spielt eine zentrale Rolle in der Blutgerinnung und wird über zwei Wege aktiviert: Via Faktor XIa über den intrinsischen Weg sowie via Faktor VII/Gewebefaktor-Komplex über den extrinsischen Weg. Aktivierter Faktor IX aktiviert zusammen mit aktiviertem Faktor VIII den Faktor X, was wiederum die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin, daraus weiter die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin und damit die Thrombenbildung begünstigt.

Albutrepenonacog alfa bleibt als Molekül bis zur Aktivierung des Faktor IX im Blutkreislauf intakt. Erst bei der Aktivierung wird Albumin abgespalten, sodass der aktivierte Faktor IX frei wird (EMA, 2019).

Zulassung und Präparat

Albutrepenonacog alfa wurde im Mai 2016 von der Europäischen Kommission zentral als *Orphan*-Arzneimittel zugelassen. Als neuer Wirkstoff unterliegt Albu-

trepononacog alfa zusätzlicher Überwachung und ist entsprechend mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet.

Die Zulassung umfasst die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in allen Altersgruppen. Daten für Wirksamkeit und Sicherheit bei zuvor unbehandelten Patienten oder bei älteren Menschen ab 65 Jahren liegen bisher nicht vor.

Das Präparat steht als Lyophilisat zur Verfügung, das vor der Anwendung mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden muss. Als Dosierungen sind Flaschen mit 250 I.E., 500 I.E., 1.000 I.E. bzw. 2.000 I.E. im Handel. Die rekonstituierte Lösung wird langsam intravenös injiziert.

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. Deshalb wird empfohlen, im Verlauf der Behandlung die Blutspiegel und die Aktivität von Faktor IX regelmäßig zu überwachen und die Dosis entsprechend anzupassen. 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.

Das Präparat darf nicht über 25 °C gelagert und nicht eingefroren werden (EMA, 2019; EMA, 2016).

Informationen zum Indikationsgebiet

Bei einer Hämophilie B besteht ein Defekt in dem Gen, das für den Blutgerinnungsfaktor IX codiert. Die Erkrankung wird X-chromosomal-rezessiv über die mütterliche Linie vererbt. Das Krankheitsbild manifestiert sich nahezu ohne Ausnahme nur bei Männern. Die Prävalenz wird mit 1:30.000 Knabengeburten angegeben. Wie stark die Erkrankung ausgeprägt ist, hängt von davon ab, wie hoch die Restgerinnungsaktivität ausfällt. Diese ist proportional zur Blutungsneigung. Eine schwere Hämophilie liegt vor, wenn die Restgerinnungsaktivität weniger als 1 % des Normwerts beträgt. Zwischen 1 und 5 % spricht man von einer mittelschweren Hämophilie. Bei Patienten mit leichter Hämophilie findet sich eine Restgerinnungsaktivität von 5 bis 15 %, während bei Subhämophilie die Restgerinnungsaktivität bei 15 bis 50 % liegt.

Vor allem bei einer schweren Hämophilie können spontan und ohne äußeren Anlass ausgedehnte Blutungen vor allem in Gelenken und Muskeln auftreten. Blutungen in den Gelenken verursachen nicht nur Schmerzen, sondern können zu bleibenden Gelenkschäden führen. Oft sind die großen Gelenke wie Ellenbogen, Knie und Sprunggelenke betroffen. Blutungen in der Muskulatur können zu einer Muskelschrumpfung führen, die sich auch auf Gelenke und benachbarte Nerven auswirken. Lebensgefährlich sind innere Blutungen, vor allem im Bereich von Kopf und Gehirn (BÄK, 2014; IQWiG, 2015; Peyvandi et al., 2016).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

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 von höchstens 2 %, die Teilnehmer mussten bereits vorher Faktor-IX-Präparate erhalten haben und durften keine Inhibitoren gegen Faktor IX aufweisen. Teilnehmer über 65 Jahre waren nicht eingeschlossen.

Untersucht wurde jeweils die prophylaktische Anwendung und/oder die Effektivität bei der Behandlung von Blutungsepisoden. Für die Endpunkterhebung bei der Behandlung von Blutungen kam eine vierstufige Standardskala mit den Ausprägungen „hervorragend“, „gut“, „moderat“ und „keine Wirkung“ zum Einsatz. Dabei bedeutete „hervorragend“ vollständige Schmerzfreiheit und kein Anzeichen für eine Blutung nach einer einzelnen Dosis und „gut“ eine Schmerzlinderung und Anzeichen einer Besserung nach einer Einzeldosis, wobei weitere Dosen zum vollständigen Abklingen der Symptome eingesetzt werden konnten.

Die 17 Teilnehmer in der Phase I/II-Studie „Study 2004“ (Martinowitz et al., 2015) waren zwischen 13 und 46 Jahre alt, davon drei unter 18 Jahren, und hatten bereits mindestens 15 Expositionstage gegenüber Faktor-IX-Präparaten aufzuweisen. Je nach Vorbehandlung wurden sie dem Prophylaxe-Arm (n = 13) oder dem *On-demand*-Arm der Studie zugeordnet.

Patienten im Prophylaxe-Arm erhielten einmal wöchentlich eine Dosis von 15 bis 35 I.E./kg KG, eine Dosisanpassung erfolgte individuell je nach erreichter Faktor-IX-Aktivität. Eine *On-demand*-Behandlung war zusätzlich erlaubt. Die Behandlungsdauer betrug jeweils neun bis elf Monate.

Teilnehmer im *On-demand*-Arm erhielten bei Bedarf eine individuelle Dosis von mindestens 25 I.E./kg KG, die ein- oder mehrmals verabreicht wurde. Die Beobachtungsdauer betrug jeweils vier bis sechs Monate.

Im Prophylaxe-Arm lag die annualisierte Blutungsrate im arithmetischen Mittel bei 1,25, im Median bei 1,13. In beiden Studienarmen traten insgesamt 85 Blutungs-episoden auf, von denen 89,4 % mit einer Dosis und 10,6 % mit zwei Dosen erfolg-reich behandelt wurden. Das Ansprechen wurde in 62,4 % der Fälle als ausge-zeichnet, in 34,1 % als gut bewertet.

An der Phase II/III-Studie „Study 3001“ (Santagostino et al., 2016) nahmen insge-samt 63 Patienten teil, die bereits mehr als 150 Expositionstage mit einem Faktor-IX-Präparat aufwiesen. Sie waren zwischen zwölf und 61 Jahre alt, sieben von ihnen unter 18 Jahre. Je nach Vorbehandlung wurden sie nach einer einführenden Phase für Screening und pharmakokinetische Untersuchungen entweder dem Prophylaxe-Arm oder dem *On-demand*-Arm 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. Da-nach 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 Dosierungs-intervall 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 Stu-dienarm im Median bei 20,28, nach dem Wechsel auf die prophylaktische Behand-lung im Median bei 2,87.

Insgesamt traten in der Studie 358 behandlungsbedürftige Blutungsepisoden auf. 93,6 % konnten mit einer Einzeldosis von Albutrepenonacog alfa behandelt wer-den. Der Erfolg der Behandlung wurde bei 83,0 % der Blutungsepisoden mit „aus-gezeichnet“, 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. Alle Teilnehmer hatten zuvor Faktor-IX-Präparate erhalten. Einschlusskriterien waren mindestens 50 Ex-positionstage bei den Teilnehmern unter sechs Jahren bzw. 150 Expositionstage bei den Patienten ab 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 einer Gabe behandelt werden konnten. Der Behandlungserfolg wurde bei 75 % der Fälle als „ausgezeichnet“, bei 21,2 % als „gut“ eingestuft.

Bei Teilnehmern ab vier Jahren wurde zusätzlich die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit Hilfe eines hämophilie-spezifischen Fragebogens (Haemo-QoL) untersucht. Verglichen wurde dafür jeweils der Punktwert am Anfang und am Ende der Studie. Eine Abnahme des Punktwertes im Vergleich zum Ausgangswert bedeutete Verbesserung der Lebensqualität. Als Schwelle für das Ansprechen, also eine Verbesserung der Lebensqualität, wurde eine halbe Standardabweichung des Ausgangswertes definiert.

Berichtet wurden die Daten der insgesamt 17 Teilnehmer, für die zu beiden Zeitpunkten Daten vorlagen. In der Altersgruppe vier bis sieben Jahre ($n = 10$) lag der Punktwert zu Beginn im Mittel bei 17,1 Punkten, am Ende bei 20,6 Punkten. In dieser Altersgruppe verbesserte sich die Lebensqualität bei 33,3 % der Teilnehmer. In der Altersgruppe acht bis zwölf Jahre ($n = 7$) lag der Punktwert zu Beginn im Mittel bei 26,2 Punkten, am Ende der Studie bei 17,0 Punkten. In dieser Altersgruppe verbesserte sich bei 71,4 % der Teilnehmer die Lebensqualität (von Mackensen et al., 2019).

Eine noch laufende Unterstudie untersucht die Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa bei chirurgischen Patienten. Die Teilnehmer wurden aus den Phase-III-Studien des Zulassungsprogramms rekrutiert oder konnten auch direkt in die chirurgische Unterstudie aufgenommen werden. 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.

Hinsichtlich des Nutzens fehlen momentan noch Daten zu bisher mit Faktor-IX-Produkten unbehandelten Patienten. Diese werden aus der derzeit laufenden Studie 3003 erwartet, ebenso wie weiterführende Daten aus der noch laufenden

Unterstudie zum Nutzen von Albutrepenonacog alfa bei operativen Eingriffen (EMA, 2016).

Im Europäischen Bewertungsbericht gehen für die Einschätzung zu Risiken die Daten von 107 mit Albutrepenonacog alfa behandelten Patienten ein. Davon berichteten acht über Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Rötungen oder Hämatome an der Injektionsstelle, Ausschlag, Verstopfung und Injektionsreaktionen. In den ausgewerteten Zulassungsstudien wurde keine Bildung von hemmenden Antikörpern beobachtet. Auch traten keine Thromboembolien oder renale Komplikationen auf (EMA, 2016).

Kenntnisse zur Inhibitor-Bildung bei bislang mit Faktor-IX-Präparaten unbehandelten Patienten sind zurzeit unzureichend. In der laufenden Studie 3003 entwickelte ein bisher unbehandelter Patient einen hohen Inhibitortiter gegen Faktor IX. Die Fachinformation wurde im April 2017 entsprechend ergänzt. Ob die Kopplung von Albumin an Faktor IX ein höheres Risiko für die Bildung von Inhibitoren birgt als herkömmliche Präparate, ist bisher unklar. Ebenso ist die Sicherheit bei Patienten ab 65 Jahre nicht ausreichend untersucht (EMA, 2016).

Leitlinienempfehlungen

Der Wirkstoff Albutrepenonacog alfa wird derzeit in keiner der betrachteten Leitlinie explizit erwähnt.

Die Querschnittsleitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer bezieht sich bei den Empfehlungen zur Behandlung der Hämophilie B allgemein auf Faktor-IX-Präparate. Indikationen für den Einsatz von Faktor-IX-Präparaten sieht die Leitlinie im Bedarfsfall bei allen spontanen oder traumatischen Blutungen, sobald sie ein minimales Ausmaß übersteigen. Eine prophylaktische Dauerbehandlung empfiehlt die Leitlinie vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Hämophilie, um Gelenkschäden zu vermeiden. Bei Erwachsenen sollte die Notwendigkeit einer prophylaktischen Dauerbehandlung im Einzelfall bedacht werden. Zeitlich befristete prophylaktische Gaben sollten bei operativen Eingriffen sowie bei besonderen körperlichen oder psychischen Belastungen erfolgen (BÄK, 2014). Eine Evidenzkartierung des IQWiG zum Vergleich einer prophylaktischen mit einer anlassbezogenen Behandlung mit Faktor-IX-Produkten bei Patienten mit Hämophilie B konnte für Kinder, Jugendliche und Erwachsene keine geeigneten Daten finden (IQWiG, 2015).

Die Leitlinie der *World Federation of Hemophilia* gibt explizit an, dass sie rekombinante Präparate nicht grundsätzlich gegenüber aus Plasma isolierten Präparaten vorzieht. Allerdings sollten zur Vermeidung von Infektionen bei den aus Plasma

isolierten Präparaten bevorzugt virusinaktivierte Produkte, nicht aber Kryopräzipitate oder frisches gefrorenes Plasma eingesetzt werden (WFH, 2013). Nach den Empfehlungen einer australischen Leitlinie gelten jedoch rekombinante Produkte als Mittel der Wahl (AHCDO, 2016).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

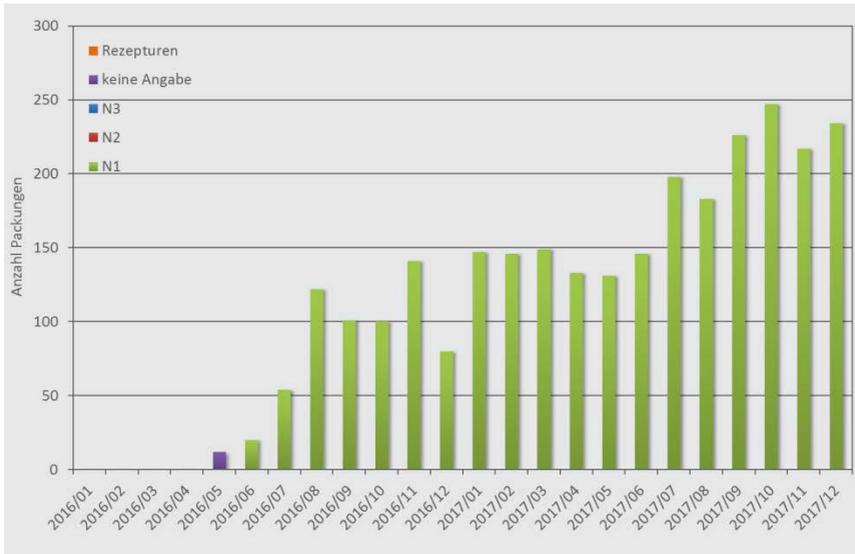
Für die Bewertung zog der G-BA die drei pivotalen Zulassungsstudien sowie Zwischenergebnisse der noch laufenden „Study 3003“ heran. Auf dieser Basis kam der G-BA im Dezember 2016 zu dem Schluss, dass der **Zusatznutzen** für Albutrepenonacog alfa **nicht quantifizierbar** ist.

Begründet wurde der Beschluss damit, dass in keiner der Studien ein direkter Vergleich gegenüber einem Arzneimittel erfolgte, 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, belastbare Aussagen daraus abzuleiten (G-BA, 2016).

Versorgungsanalysen

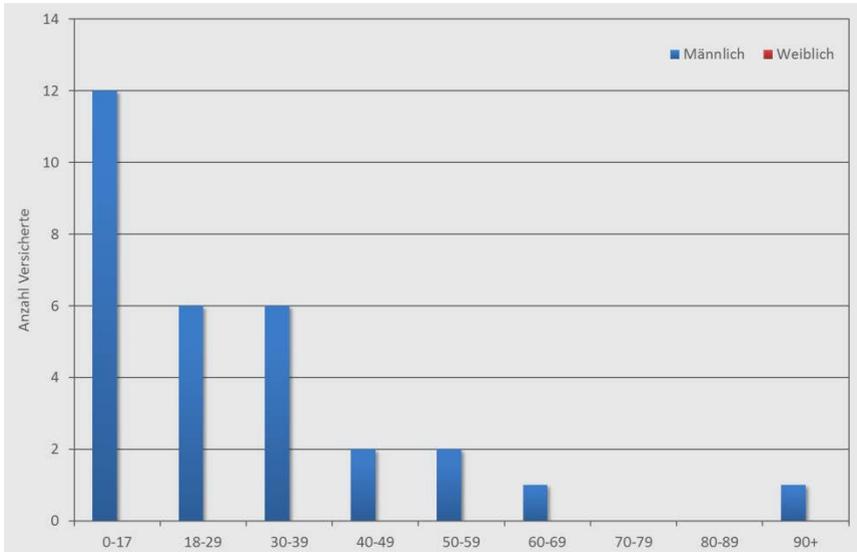
Im betrachteten Zeitraum werden lediglich N2-Packungen verordnet. Die Entwicklung der verordneten Packungen folgt der der verordneten DDD und der Bruttoumsätze mit Zuwachs nach der Markteinführung, einem kurzen Einbruch nach Veröffentlichung der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA sowie dem darauf folgenden weiteren Anstieg. Die höchste Anzahl der verordneten Packungen findet sich mit 247 im Oktober 2017.

Abbildung 4.2: Verordnete Packungen Albutrepenonacog alfa je Monat nach Packungsgröße (2016 – 2017)



Entsprechend dem Krankheitsbild erhalten im betrachteten Zeitraum nur Männer Albutreponacog alfa. Die Mehrheit ist jünger als 60 Jahre, die größte Altersgruppe stellen die unter 17-Jährigen dar. Aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes Hämophilie B wurde das Präparat im Jahr 2017 nur insgesamt 30 Versicherten verordnet.

Abbildung 4.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Albutreponacog alfa nach Alter und Geschlecht (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. (2019). Fachinformation Idelvion . https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idelvion-epar-product-information_en.pdf, letzter Zugriff: 16.01.2019.

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.). 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. *Thromb Haemost* 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, 2016b).

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 Dosierempfehlungen 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, Topiramid, 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

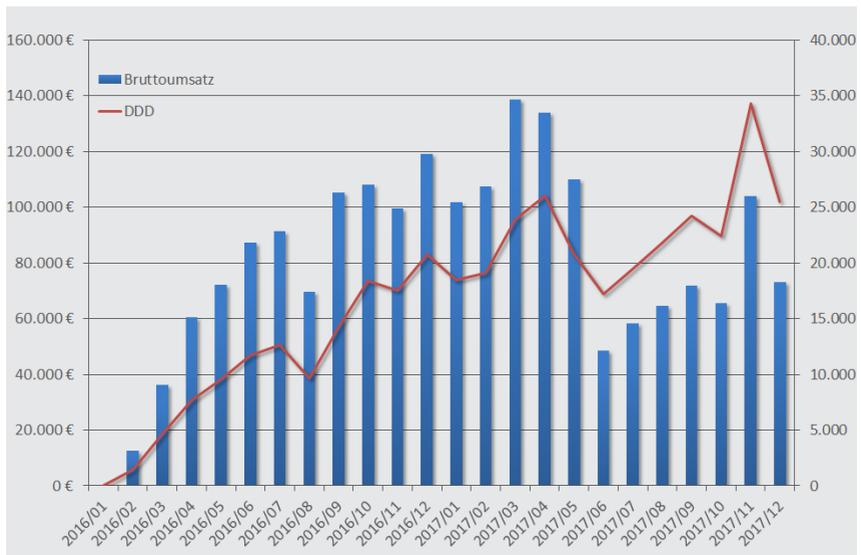
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Brivaracetam	25 – 100 mg 2x tgl.	365	1.309,74 €
zVT			
Eslicarbazepin	800 – 1.200 mg 1x tgl.	365	2.529,65 – 5.170,53 €
Gabapentin	300 – 1200 mg 3x tgl.	365	229,40 – 809,53 €
Lacosamid	100 – 200 mg 2x tgl.	365	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 4.4: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Brivaracetam nach Monaten (2016 – 2017)



Wirkstoff und Pharmakologie

Das Antiepileptikum Brivaracetam ist sowohl strukturell als auch pharmakologisch eng verwandt mit dem bereits langjährig verfügbaren Levetiracetam. Es unterscheidet sich von Levetiracetam lediglich durch eine Propyl-Seitenkette. Als Wirkmechanismus wird die Bindung an das synaptische Vesikelprotein 2A (SV2A) angenommen. Dieses Protein ist präsynaptisch in Neuronen und endokrinen Zellen lokalisiert. Die genaue Rolle von SV2A ist noch nicht geklärt, jedoch konnte gezeigt werden, dass es die Freisetzung von Neurotransmittern in den synaptischen Spalt beeinflusst (Fachinformation Briviact®, 2018a). Brivaracetam zeigt eine 13-fach höhere Affinität zu SV2A als Levetiracetam (Rogawski, 2008).

Zulassung und Präparat

Brivaracetam wurde im Januar 2016 nach einem positiven Votum des CHMP zentral durch die EC 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 Injektions-/Infusionslösung dient nur zur Anwendung bei Patienten, bei denen eine orale Einnahme vorübergehend nicht möglich ist. Es liegen keine Erfahrungswerte für die intravenöse Anwendung über mehr als vier Tage vor. Für Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche > 50 kg liegt die Anfangsdosis bei 50 bis 100 mg pro Tag. Sie kann je nach Ansprechen und Verträglichkeit auf bis zu 200 mg pro Tag gesteigert werden. Die Tagesdosis sollte auf zwei gleich große Dosen morgens und abends aufgeteilt werden. Bei Kindern und Jugendlichen < 50 kg wird gewichtsadaptiert dosiert. Die orale Einnahme erfolgt unabhängig von den Mahlzeiten (Fachinformation Briviact®, 2018a; Fachinformation Briviact®, 2018b; Fachinformation Briviact®, 2018c).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die Definition der Epilepsie wurde 2014 durch die Internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE) aktualisiert. Als Epilepsie wird demnach eine Erkrankung des Gehirns bezeichnet, die durch eine der folgenden Bedingungen definiert ist: das Auftreten von mindestens zwei nicht provozierten Anfällen oder Reflexanfällen im Abstand von mehr als 24 Stunden; das Auftreten eines nicht provozierten Anfalls oder Reflexanfalls verbunden mit einer hohen Rückfallwahrscheinlichkeit (mindestens

60 % in den nächsten 10 Jahren); oder die Diagnose eines Epilepsie-Syndroms (Fisher et al., 2014). Je nach Ort und Ausprägung eines epileptischen Anfalls sind sehr unterschiedliche Erscheinungsformen möglich. Sie reichen von wenige Sekunden dauernden motorischen und sensiblen Phänomenen über Aussetzer (Absenzen) und Abläufe mit Zuckungen einer Extremität bis hin zu komplexeren Bewegungs- und Bewusstseinsphänomenen und klassischen tonisch-klonischen Anfällen (DGN, 2017). Dementsprechend ist die Klassifikation der Anfallsformen recht komplex. Gemäß ILAE erfolgt derzeit eine Klassifizierung in fokal, generalisiert und unbekannt beginnend. Diese drei Formen werden noch weiter unterteilt nach motorischem oder nichtmotorischem Beginn. Bei fokalen Anfällen wird zudem unterschieden, ob sie bewusst oder nicht bewusst erlebt werden und ob eine Entwicklung zu einem bilateralen tonisch-klonischen Anfall (sekundäre Generalisierung) erfolgt (Fisher et al., 2018). In der Regel dauern epileptische Anfälle maximal zwei Minuten. Währenddessen kommt es zu einer pathologisch exzessiven oder synchronen neuralen Aktivität im Gehirn. Vielen Anfällen folgt eine Nachphase, in der es zu Aufmerksamkeitsstörungen, Sprachstörungen, Lähmungen, Gedächtnisstörungen, aber auch psychischen Störungen wie Depressionen, psychotischen Episoden oder aggressiven Zuständen kommen kann. Vor allem im höheren Lebensalter kann diese Phase 24 Stunden und länger andauern.

Die Ursachen von Epilepsien sind vielzählig. Neben genetischen Dispositionen, verschiedenen Stoffwechseldefekten, angeborenen und erworbenen Hirnfehlbildungen oder Hirnschäden können unter anderem auch Entzündungen, Traumata, Hirntumore und Gefäßläsionen zugrunde liegen. Die Prävalenz von Epilepsien wird in Industrieländern mit 0,5 bis 0,9 % angegeben. Die Neuerkrankungsrate ist altersabhängig. Sie weist finnischen Daten zufolge ein Maximum in den ersten Lebensjahren auf, sinkt im Erwachsenenalter und steigt jenseits des 50. bis 60. Lebensjahres zunehmend wieder stark an. Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an einer Epilepsie zu erkranken, liegt nach US-amerikanischen Auswertungen bei 3 bis 4 % (DGN, 2017). Im Jahr 2016 starben rund 2.800 Menschen mit der offiziellen Todesursache Epilepsie bzw. Status epilepticus (Statistisches Bundesamt – Destatis, 2016).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung von Brivaracetam für Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren basiert auf den drei multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien N01252, N01253 und N01358 (Sponsor: UCB Pharma, NCT 00490035/ NCT 00464269/ NCT 01261325). Insgesamt erhielten 1.099 Patienten Brivaracetam in verschiedenen Dosierungen und 459 erhielten 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

cetam erlaubt. Da sich dies in Subgruppenanalysen als negativer Einflussfaktor für die Wirkung von Brivaracetam herausstellte, durften die Teilnehmer der Studie N01358 mindestens 90 Tage vor Studienbeginn und während der Studiendauer kein Levetiracetam einnehmen. Die jeweilige Brivaracetam-Dosis wurde in allen drei Studien während der zwölfwöchigen Behandlungsphase konstant gehalten. Anschließend folgte entweder eine Ausschleichphase oder der Übergang in eine Langzeit-*follow-up*-Studie.

Brivaracetam wurde in der Studie N01252 entweder mit 20 mg, 50 mg oder 100 mg pro Tag verteilt auf zwei Gaben angewendet. In der Studie N01253 lag die Tagesdosis bei 5 mg, 20 mg oder 50 mg, ebenfalls aufgeteilt in zwei Einzeldosen. 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 P et al., 2014; Biton et al., 2014).

In der Studie N01358 wurden Tagesdosierungen von 100 mg und 200 mg Brivaracetam untersucht und aufgrund unterschiedlicher Anforderungen der EMA und der FDA zwei primäre Endpunkte erfasst: die Differenz zwischen Brivaracetam und Placebo hinsichtlich der prozentualen Reduktion der auf 28 Tage adjustierten Anfallshäufigkeit und die Ansprechrate, definiert als mindestens 50 %ige Reduktion der auf 28 Tage standardisierten Anfallshäufigkeit im Vergleich zum Ausgangswert. Für die niedrigere 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 Ansprechrate 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 pro Tag war die Reduktion der Anfallshäufigkeit 23,2 Prozentpunkte höher als unter Placebo (95 % KI [13,8; 31,6], $p < 0,001$) und die Ansprechrate lag bei 37,8 % (OR 2,19; 95 % KI [1,5; 3,3], $p < 0,001$). Es ist folglich keine stärkere Wirkung unter der höheren Dosierung nachweisbar. Eine nachträgliche Subgruppenanalyse untersuchte den Einfluss einer Vorbehandlung mit Levetiracetam, welche mindestens 90 Tage vor Einschluss in die Studie beendet gewesen sein musste. In den beiden Brivaracetam-Armen hatten 46,0 % bzw. 46,2 % der Patienten in der Vergangenheit Levetiracetam erhalten. Eine bereits vorangegangene Therapie mit Levetiracetam war mit einer geringeren Wirksamkeit von Brivaracetam assoziiert. Im Studienarm mit 100 mg Brivaracetam täglich war die prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit bei Levetiracetam-naiven Patienten 29,5 Prozentpunkte höher als unter Placebo, bei Levetiracetam-vorbehandelten Patienten hingegen 15,8 Prozentpunkte.

Die Ansprechrate lag bei 50,9 % für Levetiracetam-naive Patienten versus 28,7 % bei vorangegangener Levetiracetam-Behandlung. Für die 200 mg-Dosierung ergab sich bei Levetiracetam-naiven Patienten eine im Vergleich zu Placebo um 27,1 Prozentpunkte höhere prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit, bei Levetiracetam-vorbehandelten Patienten waren es 19,4 Prozentpunkte. Die Ansprechrate war bei Levetiracetam-naiven Patienten mit 45,2 % ebenfalls höher als bei Levetiracetam-vorbehandelten Patienten mit 31,3 % (Klein et al., 2015).

Derzeit läuft noch die Studie EP0083 (Sponsor: UCP Pharma, NCT 03083665), welche ebenfalls eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie ist. Primäre Endpunkte sind die Anfallshäufigkeit pro 28 Tage und die prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit während der zwölfwöchigen Behandlungsphase sowie die erfassten Nebenwirkungen. Insgesamt sollen 504 Patienten eingeschlossen werden. Die Beendung der Studie ist für Juli 2021 vorgesehen (ClinicalTrials.gov, 2019c).

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 Studie SAIRB-18-0016 untersucht Brivaracetam versus Levetiracetam an 16 Patienten mit photosensitiver Epilepsie (ClinicalTrials.gov, 2019d). 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 (IQWiG, 2016b).

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, NCT 00422422) und deren noch nicht abgeschlossenem Langzeit-*follow-up* N01266 (Sponsor: UCB Pharma, NCT 01364597). Es handelt sich bei der Studie N01263 um eine multizentrische, offene, einarmige Phase IIa-Studie an 99 Kindern im Alter von einem Monat

bis < 16 Jahren, die primär die Pharmakokinetik untersuchte und daraus Dosierempfehlungen 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, 2019d).

Brivaracetam wurde auch als mögliche Monotherapie untersucht. Die entsprechenden Studien N01276 und N01306 wurden jedoch abgebrochen, nachdem Interimsanalysen gezeigt hatten, dass das Erreichen eines positiven *Outcomes* bezüglich der Wirksamkeit unwahrscheinlich ist (ClinicalTrials.gov, 2019b; ClinicalTrials.gov, 2019a).

Leitlinienempfehlungen

Die S1-Leitlinie „Erster fokaler Anfall im Erwachsenenalter“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) bevorzugt als Mittel der ersten Wahl Lamotrigin und Levetiracetam. Als alternativ denkbar werden Carbamazepin, Gabapentin, Lacosamid, Oxcarbazepin, Topiramat, Valproat oder Zonisamid genannt, wobei Carbamazepin als Enzyminduktor und Valproat als Enzymhemmer und problematisches Medikament in der Schwangerschaft nachrangig betrachtet werden sollten. Für Kombinationen verweist die Leitlinie auf die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) zur medikamentösen Behandlung fokaler Epilepsien im Erwachsenenalter aus dem Jahr 2013. Da Brivaracetam ausschließlich zur Zusatzbehandlung zugelassen ist und die Empfehlungen der DGfE zu Antiepileptika-Kombinationen nicht aktualisiert wurden, findet sich Brivaracetam darin nicht wieder (DGfE, 2013). Die S1-Leitlinie der DGN listet Brivaracetam zwar, gibt jedoch keinerlei Empfehlung für dessen Einsatz (DGN, 2017).

Im März 2018 wurde durch die Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) unter der Register-Nummer 022-024 ein Leitlinien-Vorhaben mit dem Titel „Epilepsien im Kindes- und Jugendalter: Therapie“ bei der AWMF angemeldet. Die Fertigstellung dieser Leitlinie ist für Ende März 2020 geplant (AWMF, 2019). Derzeit existiert für den deutschen Versorgungsraum keine Leitlinie zur fokalen Epilepsie bei Kindern.

Die Leitlinie des britischen NICE zu Epilepsien gibt aktuell ebenfalls noch keine Empfehlungen zu Brivaracetam, soll jedoch aktualisiert werden (NICE, 2018).

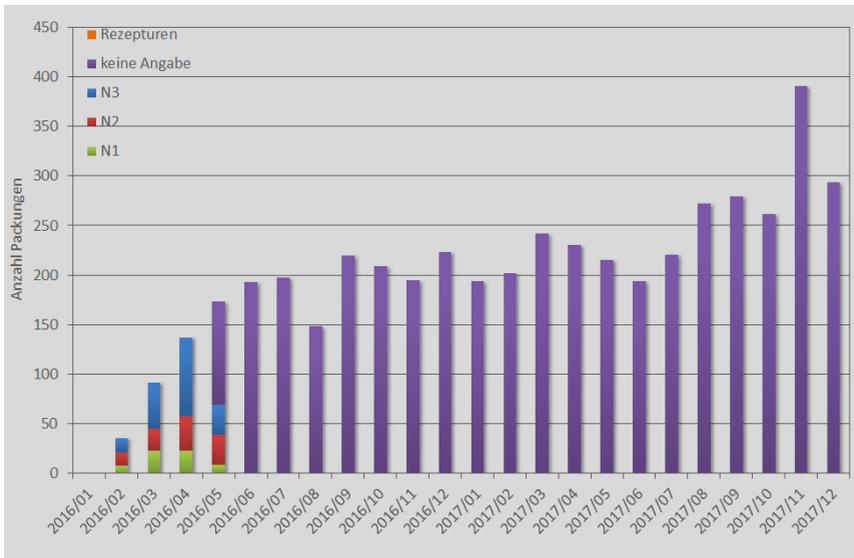
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Im Mai 2016 wurde Brivaracetam erstmals durch das IQWiG bewertet. Zu diesem Zeitpunkt erstreckte sich die Zulassung ausschließlich auf Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde festgelegt als die individuelle antiepileptische Zusatztherapie mit einem der folgenden Wirkstoffe, sofern medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz bzw. Unverträglichkeit und Kontraindikationen dafür bekannt sind: Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Pregabalin, Topiramate, Valproinsäure oder Zonisamid. Das IQWiG kam zu dem Schluss, dass der pU keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vorgelegt hat (IQWiG, 2016a). Zwei im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vom pU nachgereichte indirekte Vergleiche mit Lacosamid führten zu einer erneuten Bewertung durch das IQWiG. Zwar ergab sich ein Vorteil von Brivaracetam hinsichtlich der UAE, doch die Daten zur Morbidität stellten infrage, dass Brivaracetam mindestens gleich wirksam ist wie Lacosamid. Zudem waren die Studien nur eingeschränkt vergleichbar. Dementsprechend attestierte das IQWiG keinen Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren (IQWiG, 2016b). Der G-BA stellte in seinem Beschluss vom August 2016 fest, dass ein **Zusatznutzen nicht belegt** ist (G-BA, 2016). Nach der Zulassungserweiterung für Kinder ab vier Jahren und Jugendliche unter 16 Jahren nahm das IQWiG im Oktober 2018 eine Bewertung für diese neue Patientengruppe vor. Die zVT war identisch bis auf den Ausschluss von Pregabalin aufgrund fehlender Zulassung dieses Wirkstoffs bei Kindern und Jugendlichen. Der pU legte nach Einschätzung des IQWiG keine geeigneten Daten vor und sah daher einen Zusatznutzen für Kinder ab vier Jahren und Jugendliche unter 16 Jahren als nicht belegt an (IQWiG, 2018). Der G-BA berücksichtigte in seinem Beschluss vom Januar 2019 zusätzlich Perampanel bei der zVT, stellte aber ebenfalls fest, dass ein **Zusatznutzen nicht belegt** ist (G-BA, 2019).

Versorgungsanalysen

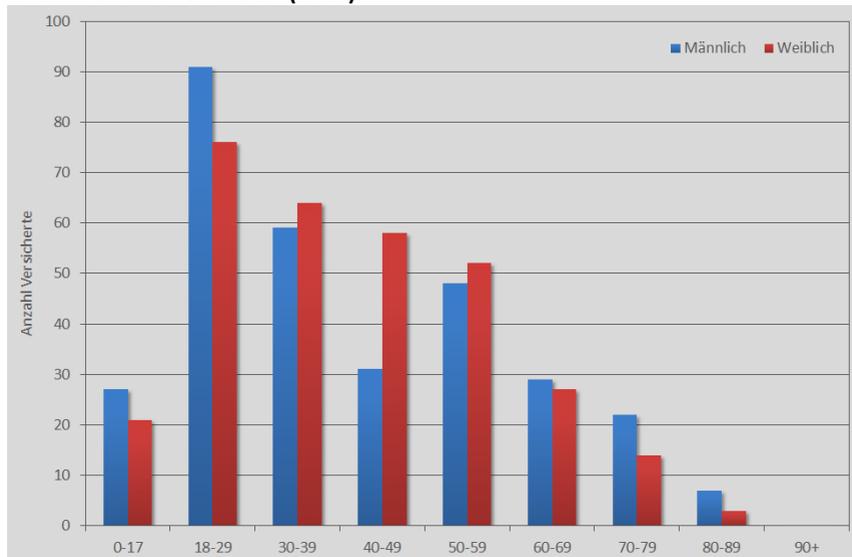
In den ersten Monaten nach Markteinführung zeigte sich ein typisches Bild für ein Medikament zur Dauertherapie: Packungen der Normgröße N3 machten im März und April 2016 den größten Anteil der Verordnungen aus. Ab Mai 2016 änderte sich dies dann hin zu Packungen ohne Angabe einer Normgröße. Grund dafür war eine Korrektur der an ABDATA gemeldeten Daten. Alle im Handel befindlichen Packungen mit dem Wirkstoff Brivaracetam fielen zu keiner Zeit in einen Normgrößenbereich, waren jedoch bis zum 15.05.2016 als normierte Packungen gekennzeichnet (Lauer-Fischer, 2019).

Abbildung 4.5: Anzahl verordneter Packungen Brivaracetam je Monat nach Packungsgrößen (2016 – 2017)



Betrachtet man alle Altersgruppen gemeinsam, so wurde Brivaracetam nahezu gleich häufig für Männer und Frauen verordnet. Obwohl die Inzidenz für Epilepsien in den ersten Lebensjahren am höchsten ist, machten Kinder und Jugendliche nur einen kleinen Anteil der Versicherten aus, die mindestens eine Verordnung des Wirkstoffs erhielten. Wahrscheinlich liegt dies zum Teil darin begründet, dass Brivaracetam zunächst erst ab 16 Jahren zugelassen war.

Abbildung 4.6: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Brivaracetam nach Alter und Geschlecht (2017)



Quellen

Quellen atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2017). Wirkstoff: Brivaracetam. <https://www.arznei-telegramm.de/>, letzter Zugriff: 14.02.2019.

AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2019). Leitlinien-Detailansicht. Angemeldetes Leitlinienvorhaben. Epilepsien im Kindes- und Jugendalter: Therapie. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/022-024.html>, letzter Zugriff: 02.08.2019.

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.
- 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). A Double-blind, Randomized Conversion to Monotherapy Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (≥ 16 to 75 Years Old) With Partial Onset Seizures. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00699283>, letzter Zugriff: 20.03.2019.
- ClinicalTrials.gov (2019b). A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Brivaracetam Subjects (≥16 to 80 Years of Age) With Epilepsy. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03083665>, letzter Zugriff: 05.08.2019.
- ClinicalTrials.gov (2019c). 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 (2019d). 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.
- DGfE – Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (2013). Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) zur medikamentösen Behandlung fokaler Epilepsien im Erwachsenenalter, ergänzend zu den Leitlinien „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) von 2012. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-041_S1_Erster-epileptischer-Anfall_Epilepsien_2018-05.pdf, letzter Zugriff: 02.08.2019.
- DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2017). S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-041_S1_Erster-epileptischer-Anfall_Epilepsien_2018-05.pdf, letzter Zugriff: 04.03.2019.
- 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.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE et al. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55(4).
- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE et al. (2018). Operationale Klassifikation der Anfallsformen durch die Internationale Liga gegen Epilepsie: Positionspapier der ILAE-Klassifikations- und Terminologiekommision. *Zeitschrift für Epileptologie* 31(4): 272–281.
- 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 (2016a). [A16-08] Brivaracetam - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1364/2016-05-12_A16-08_Brivaracetam_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, letzter Zugriff: 14.02.2019.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016b). [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.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2018). A18-48 - Brivaracetam - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2513/2018-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Brivaracetam-nAWG-D-371.pdf, letzter Zugriff: 20.02.2019.
- 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.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2018). Surveillance report 2018 – Epilepsies: diagnosis and management (2012) NICE guideline CG137. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/surveillance-report-2018-epilepsies-diagnosis-and-management-2012-nice-guideline-cg137-pdf-6210373396165>, letzter Zugriff: 02.08.2019.
- 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.
- Rogawski MA (2008). Brivaracetam: a rational drug discovery success story. *British journal of pharmacology* 154(8): 1555–1557.
- 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.
- Statistisches Bundesamt – Destatis (2016). Ergebnisse der Todesursachenstatistik für Deutschland – Ausführliche vierstellige ICD10-Klassifikation. <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachenstatistik.html;jsessionid=16CE4C27C82B2011207B0197108EC1C8.InternetLive2>, letzter Zugriff: 07.03.2019.

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 rezeptorvermittelte 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
 erster CD38-Antikörper zur Behandlung des MM	 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	 Kostenvergleich beim <i>Orphan</i> -Arzneimittel wegen Überschreitens der 50-Mio. €-Umsatzgrenze und Indikationsweiterung: 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.	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.	23 (13)	148.239,60 € (83.787,60 €)
	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)		
Daratumumab	Woche 1 – 8: 1.232 mg 1x wöch.	23 (13)	148.239,60 € (83.787,60 €)
	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)		
+ 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.	21 (13)	135.349,20 € (83.787,60 €)
	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)		
+ 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 Zyklus 3 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	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 €
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 €)
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	

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
+ 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 €
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

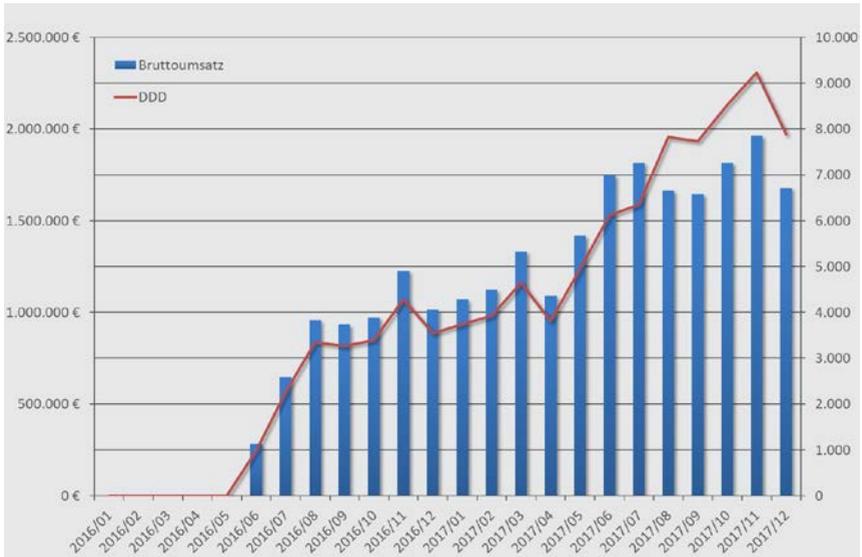
⁶ Insgesamt 17 Zyklen pro Behandlung

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



Wirkstoff und Pharmakologie

Daratumumab alfa (Darzalex®) ist ein humaner monoklonaler IgG1K-Antikörper, der durch Immunisierung von transgenen Mäusen mit humanem rekombinantem CD38-Protein entwickelt wurde. Daratumumab wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugetier-Zelllinie (Ovarzellen des Chinesischen Hamsters, CHO) hergestellt und bindet mit hoher Affinität an ein spezielles CD38-Epitop auf CD38-exprimierenden Zellen. Das CD38 ist ein Glykoprotein, das auf der Oberfläche vieler Immunzellen wie beispielsweise CD4+ bzw. CD8+ B-Lymphozyten und natürliche Killerzellen exprimiert wird. CD38 hat verschiedene Funktionen, wie z. B. rezeptorvermittelte Adhäsion, Signalübertragung und enzymatische Aktivität. Während CD38 in normalen lymphatischen und myeloischen Zellen nur sehr wenig exprimiert wird, wird es in hoher Konzentration auf der Oberfläche von Myelomzellen exprimiert.

Daratumumab hemmt das Wachstum von CD38-exprimierenden Tumorzellen, indem es verschiedene Effektorfunktionen beeinflusst und durch komplementabhängige Zytotoxizität, antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität und antikörperabhängige zelluläre Phagozytose die Tumorzelllyse induziert (Fachinformation Darzalex®, 2018).

Zulassung und Präparat

Darzalex® wurde im Mai 2016 zentralisiert in Europa 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 (IMiD) behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression hatten (EMA, 2016). Die *Orphan-Designation* wurde bereits 2013 durch die Europäische Kommission (*European Commission, EC*) zur Behandlung des multiplen Myeloms (MM) erteilt (EU/3/13/1153) (EMA, 2013; EC, 2013).

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

Die Zulassung von Daratumumab war eine sog. bedingte Zulassung (*Conditional Marketing Authorisation*), die auf der Grundlage von weniger umfangreichen Daten erteilt wird, als normalerweise für eine Zulassung erforderlich sind. Diese bedingte Zulassung wurde für Daratumumab erteilt, da es zur Behandlung einer lebensbedrohlichen Krankheit bestimmt und ein *Orphan*-Arzneimittel ist. Das Fehlen eines Kontrollarms und die geringe Anzahl von Patienten, die in den Zulassungsstudien mit Daratumumab behandelt wurden, erlaubten es aus Sicht der EMA nicht, den klinischen Nutzen von Daratumumab abschließend zu bewerten. Beauftragt zur bedingten Zulassung wurde daher die Vorlage von Daten aus bereits laufenden Phase-III-Studien mit Daratumumab, um das Ausmaß des Effekts besser quantifizieren 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).

Die Markteinführung von Darzalex® in Deutschland erfolgte im Juni 2016 (Lauer-Fischer, 2019). Das Arzneimittel ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verfügbar und wird vor der Applikation rekonstituiert. Daratumumab wird intravenös verabreicht und muss im Kühlschrank bei Temperaturen von 2 - 8 °C aufbewahrt werden. Die empfohlene Dosis beträgt 16 mg/kg KG, die in den ersten acht Wochen einmal pro Woche gegeben wird. Ab Woche 9 wird Daratumumab alle zwei Wochen und ab Woche 25 alle vier Wochen verabreicht. Die Behandlung

erfolgt bis zu einer Krankheitsprogression oder Rezidiv/Refraktärität. Es ist zu berücksichtigen, dass Daratumumab die Tests vor einer Bluttransfusion beeinflusst. Bei dem indirekten Antiglobulin-Test (Antikörpersuchtest, indirekter Coombs-Test) und der Kreuzprobe kann es zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Daratumumab im Patientenplasma bindet an CD38 auf den Erythrozyten im Reagenz der Blutbank. Dadurch kann Daratumumab die Erkennung von Antikörpern gegen Minor-Antigene im Serum von Patienten maskieren. Diese Kreuzreaktion kann bis zu 6 Monaten nach Absetzen von Daratumumab auftreten (AMB 2018; Fachinformation Darzalex®, 2019).

Informationen zum Indikationsgebiet

Das MM (Plasmozytom) ist eine reifzellige, lymphoproliferative B-Zell-Neoplasie, die lebensbedrohlich ist. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt 45 % bei Frauen und 48 % bei Männern (AMB, 2018). In Deutschland erkranken jährlich etwa 3.000 Männer und etwa 2.700 Frauen neu an einem MM, damit ist das MM die dritthäufigste hämatologische Neoplasie (DGHO, 2018). Die Erkrankungshäufigkeit steigt ab dem 50. Lebensjahr signifikant an, Erkrankungen vor dem 35. Lebensjahr sind selten. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 73 Jahre bei Frauen und 71 Jahre bei Männern (Moreau et al., 2017).

MM ist eine seltene Krebserkrankung mit einer Inzidenz von 4,5 – 6,0 Fällen pro 100.000 Einwohnern und Jahr, bei der es zu einer unkontrollierten Vermehrung monoklonaler, krankhaft veränderter Plasmazellen im Knochenmarkt kommt, die zur Produktion funktionsloser, kompletter oder inkompletter Immunglobuline führt (AMB, 2018; Moreau et al., 2017). Dadurch wird die normale Blutbildung verhindert, der Knochenhaushalt beeinträchtigt und die Organe geschädigt. In der Regel beginnt die Erkrankung mit einer symptomfreien Vorphase der monoklonalen Gammopathie, die keine Therapie erfordert. In dieser Phase treten häufig vielfältige, z. T. unspezifische Symptome auf, bis zu 25 % der Patienten sind bei Diagnosestellung sogar beschwerdefrei. Häufige Symptome sind Fatigue, Knochen-schmerzen, Infektneigung und Gewichtsverlust (DGHO, 2018). Zunehmend entwickeln sich die typischen Symptome eines Endorganversagens, die als sogenannte CRAB-Kriterien definiert sind: Hypercalcämie (C), renale Insuffizienz (R), Anämie (A) und Knochenläsionen (B, *bone lesions*). Bei dieser Symptomatik ist eine Therapie indiziert. Therapieziele sind Symptombefreiheit, Verhinderung von Organkomplikationen und Lebensverlängerung. Jüngere Patienten ohne Begleitkrankheiten erhalten eine hoch dosierte Chemotherapie mit nachfolgender ASZT, in besonderen Fällen ist auch eine allogene SZT möglich. Da viele Patienten – v.a. aus Altersgründen – nicht für eine SZT geeignet sind, erhalten sie i.d.R. Zweifach- oder Dreifachkombinationen aus Melphalan, Glukokortikosteroiden und/oder anderen Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Bendamustin, Anthrazykline, Vinca-Alkaloide),

PI (Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib), IMiD (Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid), dem Histondeacetylase(HDAC)-Inhibitor Panobinostat und den monoklonalen Antikörpern Daratumumab und Elotuzumab. Trotz der großen Fortschritte in der Behandlung des MM in den letzten 20 Jahren ist eine Heilung selten oder unmöglich, viele Patienten erleiden ein Rezidiv (AMB, 2018).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

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

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 bezüglich Inzidenz und Schweregrad der UAE. Als sekundäre Endpunkte wurden herangezogen u. a. die Pharmakokinetik, die Ansprechrate (*Objective response rate*, ORR), die Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DOR), Zeit bis zur Progression (*Time to Disease Progression*, TTR), progressionsfreies Überleben (*Progression-free Survival*, PFS) und Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS). Zum Datenschnitt 30. Juni 2015 betrug das mediane OS unter 8 mg/kg KG Daratumumab 18,2 Monate und war unter der höheren Dosierung noch nicht erreicht. Die ORR war unter der höheren Dosierung mit 35,7 % vs. 10 % deutlich höher (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 refraktär unter einem PI und einem IMiD waren. Im Teil I der Studie (Auswahl des Dosierungsschemas) erhielten 59 Patienten Daratumumab in der Dosierung 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 Teil II der Studie (Evaluierung des gewählten Schemas) wurden insgesamt 65 Patienten eingeschlossen, sodass insgesamt 106 Patienten mit der später zugelassenen Dosierung von 16 mg/kg KG behandelt wurden. Das mediane Alter der Patienten betrug 63,5 Jahre, 11 % der Patienten waren älter als 75 Jahre, 49 % waren männlich. Die Patienten hatten zuvor im Median fünf Vortherapien (Min-Max: 2-14), die häufigsten darunter waren Bortezomib, Lenalidomid, Pomalidomid und Carfilzomib. 80 % der Patienten hatten vorher 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 Gesamtansprechrates (*Overall Response Rate*, ORR). Sekundäre Endpunkte waren u.a. OS, PFS, DOR, TTP sowie der Anteil der Patienten mit einer mindestens minimalen Remission (*Minimal Response*, MR). Erhoben wurden auch die Sicherheit (Inzidenz und Schweregrad der UAE) 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 Patienten (29,2 %; 95 % KI [20,8; 38,9]) erreicht, die mediane DOR betrug bei diesen Patienten 7,4 Monate (95 % KI [5,5; n.e.]). Das mediane OS betrug 17,5 Monaten (95 % KI [13,7; n.e.]). Eine MR erreichten lediglich fünf Patienten (4,7 %), eine Krankheitsprogression bestand bei 18 (17,0 %). Das mediane PFS betrug 3,7 Monate (95 % KI [2,8; 4,6]) (Lonial et al., 2016).

Die Ergebnisse zu 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 (*Serious Adverse Events*) 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) unter 16 mg/kg KG Daratumumab waren Pneumonie (6 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (8 %) und Hypercalciämie (3 %). Berichtet wurden 11 (5 %) fatale UAE (Grad 5 CTCAE): fünf infolge von genereller Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands und je einer infolge von respiratorischer Insuffizienz, Herz- und Atemstillstand, Pneumonie, Leberversagen und Hypercalciämie (EMA, 2016).

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

In CASTOR (MMY3004; NCT02136134, Sponsor: Janssen Research and Development) wurden 498 Patienten mit R/R-MM eingeschlossen, die entweder Daratu-

mumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Daratumumab-Arm; n = 251) oder Bortezomib und Dexamethason (Kontrollarm; n = 247) bekommen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ISS-Stadium (*International Staging System*), Anzahl der vorangegangenen Therapielinien sowie einer vorangegangenen Bortezomib-Behandlung (Palumbo et al., 2016).

Die Patienten waren bei Randomisierung im Median 64 Jahre alt und zu 55 % bzw. 59 % männlich. 62,2 % im Daratumumab-Arm und 60,3 % im Kontrollarm hatten bereits eine ASZT erhalten. 76,5 % bzw. 79,4 % der Patienten wiesen zum Studienbeginn ein MM im ISS-Stadium I oder II auf. Etwa die Hälfte der Patienten hatte zwei oder mehr Vorbehandlungen. Bortezomib und Dexamethason wurden in beiden Studienarmen für acht 21-Tage-Zyklen verabreicht. Ab Zyklus 9 wird im Daratumumab-Arm eine Monotherapie mit Daratumumab bis zu einer Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität in 28-Tage-Zyklen verabreicht (Palumbo et al., 2016).

Primärer Endpunkt der Studie ist das PFS. Als sekundäre Endpunkte werden u. a. OS, ORR, DOR, TTR, der Anteil der Patienten mit mindestens sehr gutem partiellen Ansprechen (*partial Complete Response*, pCR) sowie die Sicherheit herangezogen. Die Studiendauer ist ereignisgesteuert und prädefiniert bis zum Auftreten von 320 Todesfällen. Die präspezifizierte 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 haben (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. Dies geschah vor allem aufgrund einer Krankheitsprogression (19,3 % bzw. 25,3 %) oder UAE (7,8 % bzw. 9,7 %). Die mediane Beobachtungszeit betrug 7,4 Monate. Die 12-Monats-Rate des PFS betrug 60,7 % [95 % KI [51,2; 69,0]] im Daratumumab-Arm und 26,9 % [95 % KI [17,1; 37,5]] im Kontrollarm. Das mediane PFS war noch nicht erreicht im Daratumumab-Arm, im Kontrollarm betrug es 7,2 Monate (95 % KI [6,2; 7,9]). Das HR für Krankheitsprogression oder Tod unter Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm betrug 0,39 (95 % KI [0,28; 0,53]), $p < 0,001$. Unter Daratumumab waren nach zwölf Monaten statistisch signifikant mehr Patienten progressionsfrei als unter der Kontrolle: HR 0,30 (95 % KI [0,21; 0,43]), $p < 0,001$. Die ORR betrug 82,9 % im Daratumumab-Arm und 63,2 % im Kontrollarm ($p < 0,001$). Auf Basis dieser Ergebnisse erfolgte eine „Entblindung“ der Studie, sodass Patienten im Kontrollarm, die eine Krankheitsprogression hatten, eine Behandlung mit Daratumumab angeboten werden konnte (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 und Atemwegsinfektionen. 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 %). Auch schwere hämatologische UAE vom Grad 3 – 4 CTCAE traten unter Daratumumab häufiger auf. Ein Therapieabbruch aufgrund von UAE wurde für 7,4 % der Patienten im Daratumumab-Arm und 9,3 % der Patienten im Kontrollarm berichtet. Die häufigsten UAE, die zum Therapieabbruch führten, waren periphere Neuropathie (0,4 % bzw. 2,5 %) und Pneumonie (1,2 % bzw. 0,4 %).

Fatale UAE (Grad 5 CTCAE) wurden für 13 Patienten (5,3 %) unter Daratumumab und 14 Patienten (5,9 %) im Kontrollarm berichtet. Die meisten dieser Todesfälle wurden als Folge genereller Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands eingestuft. Weitere fatale UAE waren Pneumonie, ischämischer Schlaganfall und respiratorische Insuffizienz. Infusionsbedingte Reaktionen traten unter Daratumumab bei 45,3 % der Patienten auf, bei 98,2 % der Patienten ereigneten sich diese während der ersten Infusion. Infusionsbedingte Reaktionen waren meist vom Grad 1 – 2 CTCAE, jedoch wurde mindestens ein Ereignis vom Grad 3 CTCAE bei 21 Patienten (8,6 %) berichtet. Infusionsbedingte Reaktionen vom Grad 4 – 5 CTCAE traten nicht auf. Die häufigsten UAE, die als infusionsbedingt von den Prüfärzten gemeldet wurden, waren Dyspnoe (10,7 %), Bronchospasmus (9,1 %) und Husten (7,0 %). Zwei Patienten brachen die Behandlung aufgrund infusionsbedingter Reaktionen ab: Bronchospasmus bei einem Patienten und Bronchospasmus, Kehlkopfödem und Ausschlag beim zweiten Patienten.

In POLLUX (NCT02076009, Sponsor: Janssen Research and Development) 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. 62,9 % im Daratumumab-Arm und 63,6 % im Kontrollarm hatten bereits eine ASZT erhalten. Etwa 80 % der Patienten wiesen zum Studienbeginn ein MM im ISS-Stadium I oder II auf, etwa die Hälfte der Patienten hatte zwei oder mehr Vorbehandlungen. In beiden Studienarmen erfolgt die Gabe der Studienmedikation in 28-Tage-Zyklen

bis zu einer Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität (Dimopoulos et al., 2016).

Primärer Endpunkt der Studie ist das PFS. Als sekundäre Endpunkte werden herangezogen u. a. OS, ORR, DOR, TTR, der Anteil der Patienten mit mindestens einem sehr guten pCR und die Sicherheit. Die Studiendauer ist ereignisgesteuert und prädefiniert bis zum Auftreten von 330 Todesfällen. Die präspezifizierte Intervalsanalyse erfolgte beim Erreichen von 177 Ereignissen im primären Endpunkt PFS (Datenschnitt: 07.03.2016) (Dimopoulos et al., 2016).

Zu diesem Zeitpunkt hatten 23,3 % (66 Patienten) im Daratumumab-Arm und 47,0 % (132 Patienten) im Kontrollarm die Studie bereits abgebrochen. Dies geschah vor allem aufgrund einer Krankheitsprogression (14,1 % bzw. 34,2 %) oder UAE (6,7 % bzw. 8,2 %). Die mediane Beobachtungszeit betrug 13,5 Monate, in denen 169 Ereignisse – Krankheitsprogression oder Tod – auftraten: 53 (18,5 %) Patienten im Daratumumab-Arm und 116 (41,0 %) im Kontrollarm. Das HR für Krankheitsprogression oder Tod unter Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm war 0,37 (95 % KI [0,27; 0,52], $p < 0,001$). Die 12-Monats-Rate des PFS betrug 83,2 % (95 % KI [78,3; 87,2]) im Daratumumab-Arm und 60,1 % (95 % KI [54,0; 65,7]) im Kontrollarm. Das mediane PFS war im Daratumumab-Arm noch nicht erreicht, im Kontrollarm betrug es 18,4 Monate. Die ORR betrug 92,9 % im Daratumumab-Arm und 76,4 % im Kontrollarm ($p < 0,001$). Die OS-Rate betrug nach 12 Monaten 92,1 % im Daratumumab-Arm und 86,8 % im Kontrollarm.

UAE traten in beiden Behandlungsarmen nahezu bei jedem Patienten mindestens einmal auf. 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 der Kontrolle: 51,9 % vs. 37,0 % bzw. 5,3 % vs. 3,6 %. Schwere Anämien (12,4 % vs. 19,6 %) und Thrombozytopenien (12,7 % vs. 13,5 %) vom Grad 3 – 4 CTCAE traten unter Daratumumab numerisch seltener auf. 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) (Palumbo et al., 2016).

Fatale UAE (Grad 5 CTCAE) wurden für 11 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 %) und 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. Infusionsbedingte Reaktionen waren meist vom Grad 1 – 2 CTCAE, jedoch hatten 15 Patienten eine Reaktion vom Grad 3 CTCAE. Infusionsbedingte Reaktionen vom Grad 4 oder 5 CTCAE traten nicht auf. Die häufigsten UAE, die als infusionsbedingt von den Prüfarzten gemeldet wurden, waren Husten (8,5 %), Dyspnoe (8,5 %) und Erbrechen (5,7 %). Ein Patient brach die Behandlung mit Daratumumab aufgrund infusionsbedingter Reaktionen ab, bekam aber weiterhin Lenalidomid und Dexamethason (Palumbo et al., 2016).

Die zweite Indikationserweiterung von Daratumumab beruhte auf den Ergebnissen der ALCYONE-Studie (NCT02195479; Sponsor: Janssen Research and Development). In diese noch laufende, 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 bekommen 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 bestand seit im Median 0,8 Monaten (Min – Max: 0,1 – 25,3). 60 % der Patienten im Daratumumab-Arm und 64 % der Patienten im Kontrollarm wiesen ein multiples Myelom im ISS-Stadium I oder II auf. In beiden Studienarmen erfolgte die Gabe der Studienmedikation in 42-Tage-Zyklen. Die Kombinationstherapie mit Bortezomib, Melphalan und Prednison mit/ohne Daratumumab erfolgt für maximal neun Zyklen, danach wird im Daratumumab-Arm die Monotherapie mit Daratumumab bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität fortgeführt (Mateos et al., 2018).

Primärer Endpunkt der Studie ist das PFS. Als sekundäre Endpunkte wurden herangezogen u. a. ORR, DOR, TTR, OS und die Sicherheit. Die Studiendauer ist ereignisgesteuert und bis zum Auftreten von 330 Todesfällen prädefiniert. Die präspezifizierte Interimsanalyse erfolgte bei 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; je 17 Patienten in jedem Arm bekamen weiterhin diese

Medikation. Während der neun Zyklen 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 Krankheitsprogression oder Tod unter Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm betrug 0,50 (95 % KI [0,38; 0,65]), $p < 0,001$). Die 12-Monats-Rate des PFS betrug 83,7 % im Daratumumab-Arm und 76,0 % im Kontrollarm, die 18-Monats-Rate des PFS 71,6 % bzw. 50,2 %. Das mediane PFS war noch nicht erreicht im Daratumumab-Arm, im Kontrollarm betrug es 18,1 Monate. Die ORR betrug 90,9 % im Daratumumab-Arm und 73,9 % im Kontrollarm ($p < 0,001$). Das mediane OS wurde in beiden Armen nicht erreicht (Mateos et al., 2018).

Die häufigsten UAE in beiden Armen der Sicherheitspopulation (alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) 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 %). Schwere Neutropenien vom Grad 3 – 4 CTCAE traten im Daratumumab-Arm häufiger auf als unter der Kontrolle: 39,9 % vs. 38,7 %. Schwere Anämien und Thrombozytopenien waren unter Daratumumab numerisch seltener. Schwere Infektionen vom Grad 3 – 4 CTCAE wurden bei 23,1 % der Patienten im Daratumumab-Arm und 14,7 % der Patienten im Kontrollarm berichtet. Die häufigste darunter war Pneumonie (11,3 % vs. 4,0 %). Ein Therapieabbruch aufgrund von Infektionen wurde für 0,9 % der Patienten im Daratumumab-Arm und 1,4 % der Patienten im Kontrollarm berichtet. Je ein Patient in jedem Arm brach die Studie aufgrund von Pneumonie ab. Todesfälle aufgrund von Infektionen traten bei fünf Patienten (1,4 %) im Daratumumab-Arm (zwei Pneumonien, Peritonitis, septischer Schock und eine obere Atemwegsinfektion) und bei vier Patienten (1,1 %) im Kontrollarm (septischer Schock, Candidasepsis, Pneumonie, Sepsis) auf (Mateos et al., 2018).

Schwerwiegende UAE wurden bei 41,6 % der Patienten im Daratumumab-Arm und 32,5 % der Patienten im Kontrollarm berichtet, die häufigste darunter war Pneumonie (10,1 % vs. 3,1 %). Ein Therapieabbruch aufgrund von UAE wurde für 4,9 % der Patienten im Daratumumab-Arm und 9,0 % der Patienten im Kontrollarm berichtet. Infusionsbedingte Reaktionen traten unter Daratumumab bei 27,7 % der Patienten auf, die Mehrzahl davon ereignete sich während der ersten Infusion. Infusionsbedingte Reaktionen waren meist vom Grad 1 – 2 CTCAE, jedoch hatten

4,3 % der Patienten eine Reaktion vom Grad 3 CTCAE und 0,6 % eine eine Reaktion vom Grad 4 CTCAE. Tumorlysesyndrom wurde für je zwei Patienten (0,6 %) in jedem Arm berichtet (Mateos et al., 2018).

In einem systematischen Review mit Netzwerkmetaanalyse wurden 2017 alle neuen Therapieoptionen für die Behandlung von Patienten mit R/R-MM hinsichtlich ihres relativen Zusatznutzen (*Relative Added Value*) bewertet. Berücksichtigt wurden 17 Phase-III-RCT mit insgesamt 16 Behandlungsoptionen. Die Kombination von Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason war bezüglich der Verlängerung des PFS die wirksamste Therapieoption. Eine Bewertung bezüglich der Verlängerung des OS war nicht möglich, da die Daten dazu in den meisten Studien noch nicht reif waren (van Beurden-Tan et al., 2017).

Leitlinienempfehlungen

In der aktuellen Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (*European Society for Medical Oncology, ESMO*) ist Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bzw. in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason als eine Therapieoption beim Erstrezidiv aufgeführt. Ab dem zweiten Rezidiv ist neben den Trippelkombinationstherapien auch die Monotherapie als Option angegeben (Moreau et al., 2017). Die Vierfach-Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison ist (noch) nicht aufgenommen worden.

In der amerikanischen Leitlinie des *National Comprehensive Cancer Network (NCCN Guidelines)* ist Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bzw. in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason als präferiertes Therapieregime bei vorbehandeltem MM aufgeführt. Die Monotherapie sowie die Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason wurden als Mittel der ferneren Wahl („*Other Recommended Regimens*“) aufgenommen. Für die Behandlung des neu diagnostizierten MM ist Daratumumab in dieser Leitlinie (noch) nicht aufgenommen worden (Version 3.2018; Kumar et al., 2018).

Die aktuelle deutsche Leitlinie aus dem Jahr 2018 berücksichtigt Daratumumab für die Behandlung des neu diagnostizierten MM (noch) nicht (DGHO, 2018). Bei Rezidiv oder Refraktärität wird Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bzw. in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason als eine Therapieoption aufgeführt, die Wahl soll sich dabei nach den Zulassungsbedingungen und auch nach der Wirksamkeit der Erstlinientherapie und der Verträglichkeit richten (DGHO, 2018).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Die initiale **Nutzenbewertung nach § 35a SGB V** von Darzalex® erfolgte im Dezember 2016. Durch die Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel gilt der Zusatznutzen automatisch als **belegt**. Am 1. Dezember 2016 beschloss der G-BA, dass das Ausmaß „des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens“ von Daratumumab **nicht quantifizierbar** ist. Die Entscheidung erfolgte auf Basis der Zulassungsstudie SIRIUS, die fehlende Kontrollgruppe machte eine quantitative vergleichende Beurteilung des Ausmaßes des Effektes von Daratumumab unmöglich (G-BA, 2016).

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. Dazu gehörten u.a. eine eingeschränkte Recherchestrategie und relevante Unterschiede der Charakteristika der eingeschlossenen Patientenpopulationen insbesondere bezüglich ECOG-Status, Myelomtyp, Anzahl der Knochenläsionen, Art und Anzahl bisheriger Therapielinien und Refraktäritätsstatus gegenüber vorangegangenen Therapielinien. Der Beschluss wurde vom G-BA bis zum 30. November 2019 **befristet** in Verbindung mit der Auflage zur Vorlage weiterer Studiendaten zu Daratumumab in der Monotherapie (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, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, induzierte eine **neue Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**, die im Juni 2017 vom G-BA vorläufig eingestellt wurde. Grund dafür war die Überschreitung des Umsatzes von Daratumumab mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten von 50 Mio. € (G-BA, 2017). Im August 2017 begann dann eine neue **Nutzenbewertung des Orphan-Arzneimittels nach § 35a SGB V** für beide zugelassenen Anwendungsgebiete.

Am 15. Februar 2018 beschloss 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 reichte der pU keine direkt vergleichenden Studien ein, sondern die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudie SIRIUS in einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich mit den Ergebnissen einer retrospektiven Beobachtungsstudie, für die Daten zu 543 Patienten herangezogen wurden, die retrospektiv aus Krankenakten identifiziert wurden. Dieser Vergleich war aus Sicht des G-BA nicht geeignet, da sich die Patientencharakteristika zwischen der SIRIUS-Studie und der Beobachtungsstudie in relevanten Merkmalen unterschieden. Zudem fehlten wesentliche Informationen über die Patientencharakteristika der Beobachtungsstudie wie ECOG *Performance Status*, ISS-Stadium, Myelomtyp, zytogenetisches Profil, die Anzahl osteolytischer Läsionen, das Vorhandensein myelomassoziierter Osteopenie sowie einer extramedullären Manifestation. Des Weiteren fehlten Angaben zu vorheriger Chemotherapie, Bestrahlung und Steroidtherapie sowie Informationen zu den verabreichten Dosierungen der Therapien. Der G-BA wies auch darauf hin, dass unabhängig von der fraglichen Ähnlichkeit der beiden Studienpopulationen bei einer nicht-adjustierten Gegenüberstellung von Studienergebnissen nur solche Unterschiede für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden können, die in einer Größenordnung liegen, bei der ausgeschlossen werden kann, dass die Unterschiede allein durch die Einwirkung von verzerrenden Faktoren erklärbar sein könnten. Solche großen Unterschiede lagen bei diesem nicht-adjustierten indirekten Vergleich nicht vor (G-BA, 2018).

Für die Nutzenbewertung in der Kombinationstherapie legte der pU die Ergebnisse der beiden Phase-III-Studien POLLUX und CASTOR mit dem Datenschnitt 30.06.2016 vor, die noch nicht abgeschlossen sind. Für die Bewertung des Zusatznutzens zog der G-BA die metaanalytische Auswertung der Ergebnisse beider Studien heran.

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 zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Beim Schaden zeigten sich aber Nachteile der Daratumumab-Kombinationstherapien aufgrund der Zunahme schwerer UAE (CTCAE Grad 3 – 4) 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 bedeutend, aber überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft wurden. In der Gesamtbetrachtung stufte der G-BA die Ergebnisse zu den Schadenendpunkten vor dem Hintergrund, dass keine

Verschlechterung der Lebensqualität auftrat und aufgrund der Schwere der Erkrankung, als nicht schwerwiegend ein (G-BA, 2018).

Unsicherheiten bestanden aus Sicht des G-BA dahingehend, dass die Daten zum OS sowohl aus der POLLUX- als auch aus der CASTOR-Studie noch unreif waren: das mediane OS war in beiden Studien noch nicht erreicht. In der POLLUX-Studie waren zu diesem Zeitpunkt nur 29 % der geplanten 330 Ereignisse zum OS und in der CASTOR-Studie nur 30 % der geplanten 320 Ereignisse zum OS eingetreten. Eine weitere Unsicherheit bestand in der Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht im Endpunkt OS in der POLLUX-Studie zugunsten von Frauen aufgrund möglicher geschlechtsassoziierter, jedoch nicht notwendiger Weise in einem kausalen Zusammenhang zum biologischen Geschlecht stehender Einflussfaktoren (G-BA, 2018).

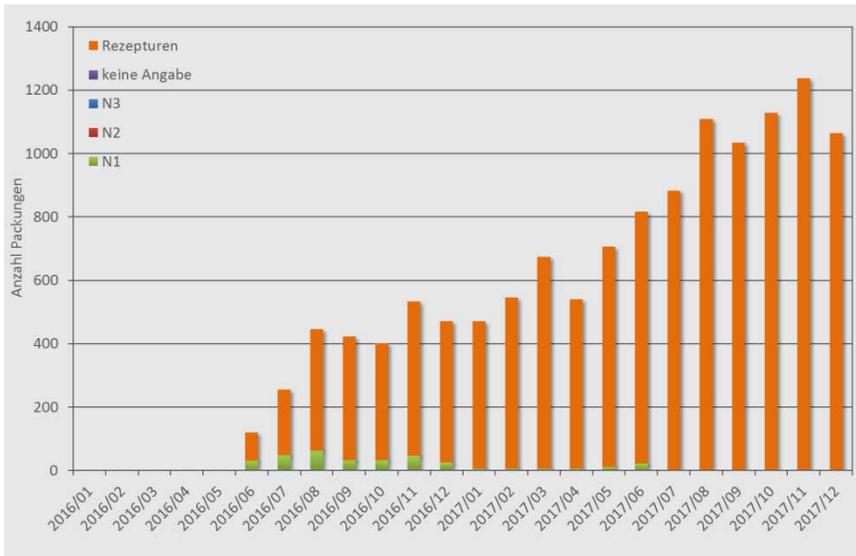
Der Beschluss wurde vom G-BA **befristet** bis zum 01.10.2021, um die Endergebnisse der noch laufenden Studien POLLUX und CASTOR zum OS abzuwarten, die als für die Bewertung relevant erachtet wurden (G-BA, 2018).

Die Bewertung 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, begann im Oktober 2018. Der Beschluss dazu soll Ende März 2019 erfolgen.

Versorgungsanalysen

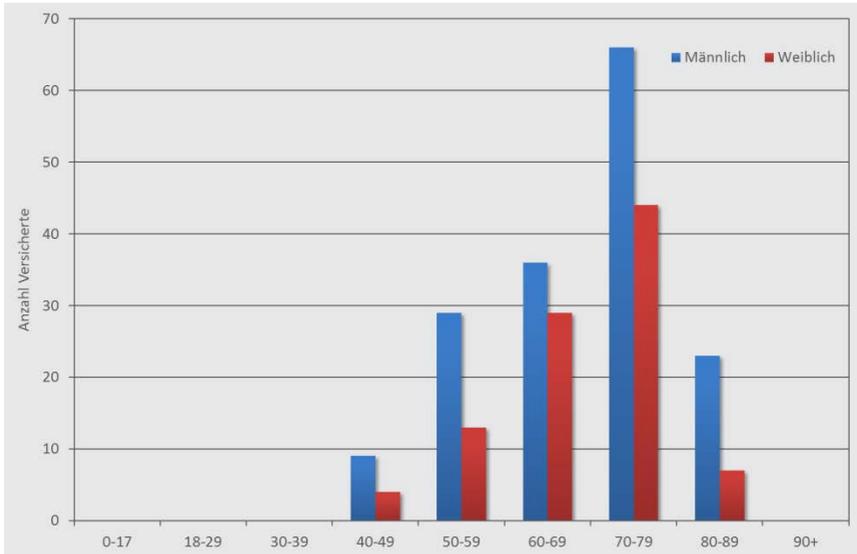
Ab Juni 2016 bis Juni 2017 wurden kleine Mengen der N1-Packungen verordnet. Ansonsten wurden vorrangig Rezepturen verschrieben. Die Verordnungen der Rezepturen stiegen kontinuierlich an und fanden im November 2017 mit etwa 1.200 Packungen den Höhepunkt. Im Dezember 2017 sank die Anzahl wieder auf etwa 1.050 Packungen.

Abbildung 4.8: Verordnete Packungen Daratumumab je Monat nach Packungsgröße (2016 – 2017)



Der Indikation entsprechend wurde Daratumumab in dem betrachteten Zeitraum mehr Männern als Frauen und ab dem Alter von 40 Jahren verordnet. Versicherte im Alter von 70 bis 79 Jahren wurden am häufigsten mit Daratumumab behandelt.

Abbildung 4.9: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Daratumumab nach Alter und Geschlecht (2017)



Quellen

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

DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (2018). Multiples Myelom: Leitlinie–Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand der Information: Mai 2018 <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@view/html/index.html>, letzter Zugriff: 28.02.2019.

Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahis 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. <https://www.fachinfo.de>, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2017). Neue Arzneimittel 2016. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber 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 – 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.
- Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Castillo J et al. (2018). NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 16(1): 11-20.
- Lauer-Fischer (2019). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online, Stand der Information: 15. Februar 2019. <https://www.cgm.com/lauer-fischer/index.de.jsp>, 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. *NEJM* 378(6): 518-528.

- Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H et al. (2017). ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28(4): 52-61.
- 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. *N Engl J Med* 375(8): 754-66.
- Prescrire Int. (2017). Daratumumab (Darzalex®) monotherapy in relapsed and refractory multiple myeloma. No evidence of efficacy. *Prescrire int.* 26 (188): 290-291.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2019). Neue Arzneistoffe, Dartumumab|Darzalex®|86|2016. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/daratumumabdarzalexr862016/>, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P (2017). Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 35(12): 1312-1319.

4.4 Efmoroctocog alfa

Handelsname: Elocta®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Hämophilie A	Swedish Orphan Biovitrum
ATC-Code: B02BD32	Markteinführung: Januar 2016
Darreichungsform: Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension	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 Efmorocog 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			
Efmoroctocog 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			
Simoctocog 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.

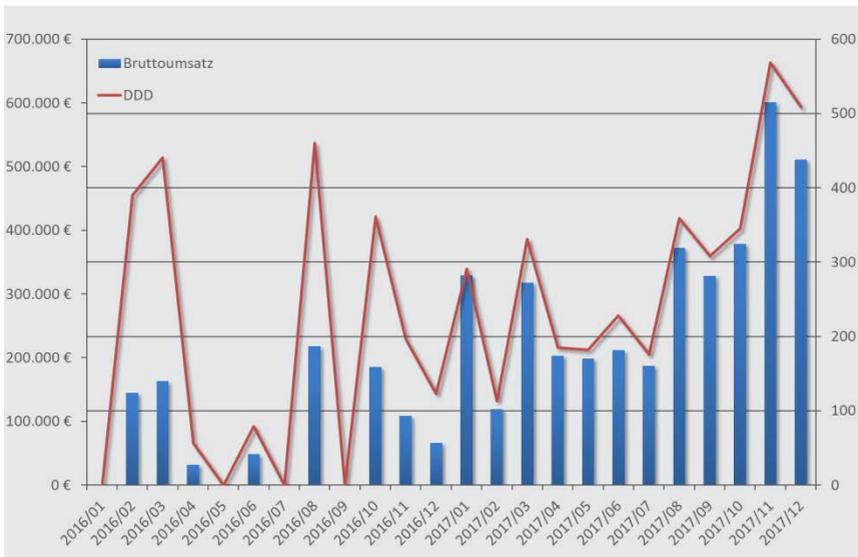
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
Kinder	20 – 40 I.E./kg KG alle 2 Tage bzw. 20 – 50 I.E./kg KG 3x wöch.	156 – 183	115.560,90 – 271.123,56 €
	20 – 40 I.E./kg KG alle 2 Tage bzw. 20 – 50 I.E./kg KG 3x wöch.		
Kleinkinder	20 – 40 I.E./kg KG alle 2 Tage bzw. 20 – 50 I.E./kg 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 <12 Lj. sowie Kleinkinder <6 Lj.

Versorgungsanalysen

Seit der Markteinführung im Januar 2016 lässt sich kein konsistentes Verordnungsmuster von Efmoroctocog 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 4.10: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Efmoroctocog alfa nach Monaten (2016 – 2017)



Wirkstoff und Pharmakologie

Efmoroctocog alfa ist ein rekombinantes Fusionsprotein mit verlängerter Halbwertszeit. Das Molekül besteht aus rekombinatem humanem Blutgerinnungsfaktor VIII, der um die B-Domäne gekürzt und mit der Fc-Domäne von humanem Immunglobulin G gekoppelt wurde. Diese Domäne bindet an den neonatalen Fc-Rezeptor. Dadurch wird das Fusionsprotein vor einem lysosomalen Abbau geschützt, sodass eine längere Plasmahalbwertszeit resultiert.

Efmoroctocog alfa wirkt im Körper wie aus Plasma isolierter humaner Faktor VIII: Faktor VIII ist ein Cofaktor des Blutgerinnungsfaktors IXa, der im Gerinnungssys-

tem Faktor X zu Faktor Xa aktiviert. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin, das wiederum die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen und somit die Blutstillung begünstigt (EMA, 2019).

Zulassung und Präparat

Efmoroctocog alfa wurde im November 2015 von der Europäischen Kommission zentral zugelassen. Als neuer Wirkstoff unterliegt Efmoroctocog alfa zusätzlicher Überwachung und ist entsprechend mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet.

Die Zulassung umfasst die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A in allen Altersgruppen. Für ältere Patienten ab 65 Jahren liegen bisher nur begrenzte Erfahrungen vor.

Das Präparat steht als Lyophilisat zur Verfügung, das vor der Anwendung mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden muss. Als Fertigarzneimittel stehen Flaschen mit einer Dosis von 250 I.E. bis 6.000 I.E. zur Verfügung. Die rekonstituierte Lösung wird langsam intravenös injiziert.

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. Deshalb wird empfohlen, im Verlauf der Behandlung die Blutspiegel und die Aktivität von Faktor VIII regelmäßig zu überwachen und die Dosis entsprechend anzupassen. 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.

Das Präparat muss im Kühlschrank zwischen 2 °C und 8 °C gelagert werden und darf nicht eingefroren werden (EMA, 2019).

Informationen zum Indikationsgebiet

Bei einer Hämophilie A besteht ein Defekt in dem Gen, das für den Blutgerinnungsfaktor VIII codiert. Die Erkrankung wird X-chromosomal-rezessiv über die mütterliche Linie vererbt. Allerdings manifestiert sich das Krankheitsbild nahezu ohne Ausnahme bei Männern. Die Prävalenz wird mit 1 : 5.000 Knabengeburten angegeben. Wie stark die Erkrankung ausgeprägt ist, hängt von davon ab, wie hoch die Restgerinnungsaktivität ausfällt. Diese ist proportional zur Blutungsneigung. Eine schwere Hämophilie liegt vor, wenn die Restgerinnungsaktivität weniger als 1 % des Normwerts beträgt. Zwischen 1 und 5 % spricht man von einer mittelschweren

Hämophilie. Bei Patienten mit leichter Hämophilie findet sich eine Restgerinnungsaktivität von 5 bis 15 %, während bei Subhämophilie die Restgerinnungsaktivität bei 15 bis 50 % liegt (BÄK, 2014; IQWiG, 2015). Andere Quellen bezeichnen dagegen den kompletten Bereich der Restaktivität zwischen 5 und 40 % als leichte Hämophilie (Peyvandi et al., 2016).

Vor allem bei einer schweren Hämophilie können spontan und ohne äußeren Anlass ausgedehnte Blutungen besonders in Gelenken und Muskeln auftreten. Blutungen in den Gelenken verursachen nicht nur Schmerzen, sondern können zu bleibenden Gelenkschäden führen. Oft sind die großen Gelenke wie Ellenbogen, Knie und Sprunggelenke betroffen. Blutungen in der Muskulatur können zu einer Muskelschrumpfung führen, die sich auch auf Gelenke und benachbarte Nerven auswirken. Lebensgefährlich sind innere Blutungen, vor allem im Bereich von Kopf und Gehirn (BÄK, 2014; IQWiG, 2015; Peyvandi et al., 2016).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

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 unter 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 Jahre alt, die Vorbehandlung umfasste jeweils mindestens 150 Expositionstage (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 war 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 gesundheitsbezogene Lebensqualität, die mit verschiedenen Hämophilie-spezifischen Fragebögen erfasst wurde, veränderte sich durch die Behandlung in den meisten Domänen nicht signifikant. Bei statistisch signifikanten Verbesserungen in einzelnen Domänen war die Größenordnung nicht klinisch relevant (Wyrwich et al., 2016).

Die Probanden 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. Die Vorbehandlung umfasste mindestens 50 Expositionstage (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 Behandlungsdauer lag median bei rund 26 Wochen, etwa 90 % der Teilnehmer hatten mindestens 50 Expositionstage.

Die annualisierte Blutungsrate lag median bei 1,96. Insgesamt traten 86 Blutungsepisoden auf, von denen 81,4 % mit einer Injektion kontrolliert werden konnten. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden für die Studie nicht berichtet.

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 Probanden 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 Operationen 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.

Efmorocog alfa war ursprünglich mit dem Ziel entwickelt worden, eine einmal wöchentliche prophylaktische Dosierung zu ermöglichen. Da die klinischen Daten dieses relativ lange Dosierungsintervall nicht unterstützen, enthält die Fachinformation lediglich die Empfehlung für ein Dosierungsintervall von 3 bis 5 Tagen (EMA, 2015).

Das Präparat wurde bisher nicht an Patienten untersucht, die zuvor noch keine Faktor-VIII-Präparate erhalten hatten. Entsprechende Erkenntnisse sollen aus der noch laufenden Studie NCT02234323 gewonnen werden. Interim-Daten sind bisher nicht veröffentlicht.

Zum Zeitpunkt der Zulassung beruhen Erkenntnisse zur Sicherheit von Efmorocog alfa 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, 2019).

Die Datengrundlage für die Sicherheit bei Patienten über 65 Jahre ist sehr eingeschränkt. Ebenso fehlen Sicherheitsdaten für die Anwendung bei bisher unbehandelten Patienten.

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).

Leitlinienempfehlungen

Der Wirkstoff Efmorocog alfa wird derzeit in keiner der betrachteten Leitlinie explizit erwähnt. Die Querschnittsleitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer bezieht sich bei den Empfehlungen zur

Behandlung der Hämophilie A allgemein auf Faktor-VIII-Präparate und gibt an, dass sich die Pharmakokinetik und klinische Wirksamkeit rekombinanter Präparate im Wesentlichen nicht von denen der Plasmapräparate unterscheidet. Indikationen für den Einsatz von Faktor-VIII-Präparaten sieht die Leitlinie im Bedarfsfall bei allen spontanen oder traumatischen Blutungen, sobald sie ein minimales Ausmaß übersteigen. Eine prophylaktische Dauerbehandlung empfiehlt die Leitlinie vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Hämophilie, um Gelenkschäden zu vermeiden. Bei Erwachsenen sollte die Notwendigkeit einer prophylaktischen Dauerbehandlung im Einzelfall bedacht werden. Zeitlich befristete prophylaktische Gaben sollten bei operativen Eingriffen sowie bei besonderen körperlichen oder psychischen Belastungen erfolgen (BÄK, 2014). Diese Empfehlungen zur Dauerbehandlung werden auch von einem europäischen Konsensus mitgetragen, der keine Angaben zur Auswahl von Faktor-VIII-Präparaten macht (Giangrande et al., 2014).

Die Leitlinie der *World Federation of Hemophilia* gibt explizit an, dass sie rekombinante Präparate nicht grundsätzlich gegenüber aus Plasma isolierten Präparaten vorzieht. Allerdings sollten zur Vermeidung von Infektionen bei den aus Plasma isolierten Präparaten bevorzugt virusinaktivierte Produkte, nicht aber Kryopräzipitate oder frisches gefrorenes Plasma eingesetzt werden (WFH, 2013). Nach den Empfehlungen einer australischen Leitlinie gelten jedoch rekombinante Produkte als Mittel der Wahl (AHCDO, 2016).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Im März 2016 veröffentlichte das IQWiG ein Gutachten zur frühen Nutzenbewertung von Efmoroctocog alfa. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate herangezogen.

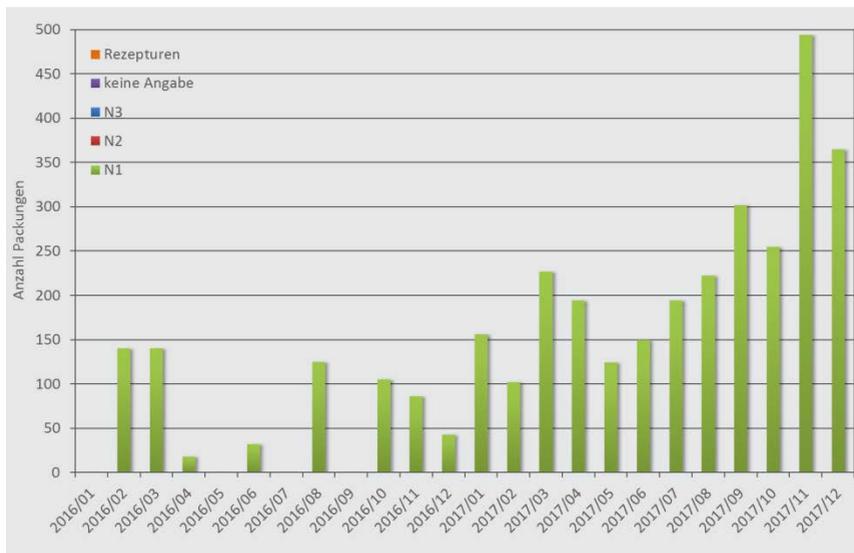
Der pU legte für einen direkten Vergleich keine Daten vor. Den vorgelegten nicht adjustierten historischen Vergleich stuft das Gutachten als nicht geeignet ein, da er auf einem unvollständigen Studienpool basiert und die inhaltliche Umsetzung als inadäquat bewertet wurde. Das betrifft etwa die zVT in den Studien als auch die Vollständigkeit der ausgewerteten Endpunkte.

Das IQWiG kam daher zu dem Schluss, dass das Dossier keine relevanten Daten für die Bewertung enthält und ein **Zusatznutzen** gegenüber der zVT folglich **nicht belegt** ist (IQWiG, 2016). Dieser Einschätzung schloss sich der G-BA im Juni 2016 an (G-BA, 2016).

Versorgungsanalysen

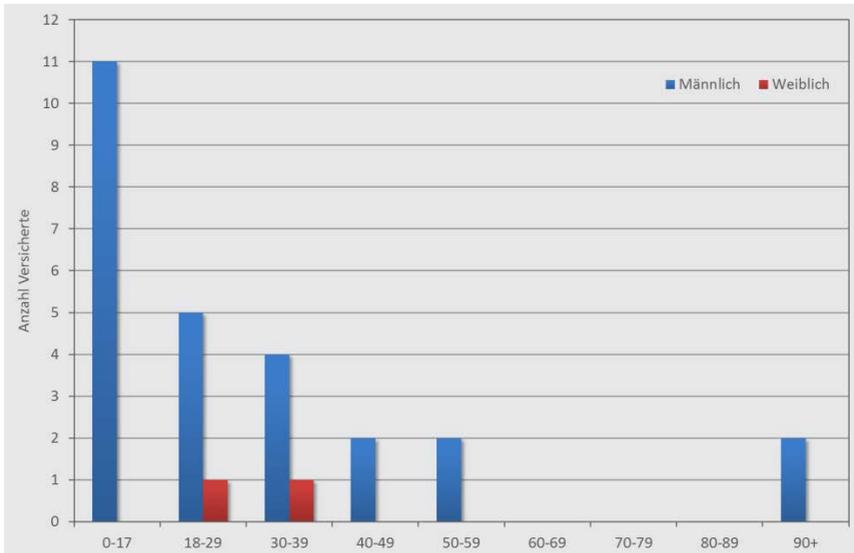
Im betrachteten Zeitraum werden ausschließlich N1-Packungen verordnet. Ähnlich wie bei den DDD und den Bruttoumsätzen zeichnet sich kein konsistentes Verordnungsmuster ab. Der höchste Wert im betrachteten Zeitraum wird mit knapp 500 Packungen erreicht.

Abbildung 4.11: Verordnete Packungen Efmoroctocog alfa je Monat nach Packungsgröße (2016 – 2017)



Entsprechend dem Krankheitsbild erhalten bis auf zwei Versicherte ausschließlich Männer Verordnungen von Efmorotocog alfa. Der überwiegende Anteil der Patienten ist unter 60 Jahre alt, der Spitzenwert liegt in der Altersgruppe 0 – 17 Jahre.

Abbildung 4.12: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Efmorotocog alfa nach Alter und Geschlecht (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. <http://www.bundesaeztekammer.de/aerzte/medizin-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapie-transfusionsmedizin/querschnitt-leitlinie/>, letzter Zugriff: 10.07.2019.

ClinicalTrials.gov (2011). NCT01454739 Long-Term Safety and Efficacy of rFVIIIc 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.). *Arzneiverordnungs-Report 2017*. Berlin, Heidelberg: Springer: 55-135.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Efmorotocog alfa. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/210/>, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- Giangrande P, Seitz R, Behr-Gross ME, Berger K, Hilger A, Klein H et al. (2014). Kreuth III: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. *Haemophilia* 20(3): 322–325.
- 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/anzneimittelbewertung/2013/a13-07-therapie-von-haemophilie-patienten-rapid-report.3253.html>, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016). [A15-54] Efmorotocog alfa - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2015/a15-54-efmorotocog-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.
- Mahlangu J, Ragni M, Gupta N, Rangarajan S, Klamroth R, Oldenburg J et al. (2016). Long-acting recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) for perioperative haemostatic management in severe haemophilia A. *Thromb Haemost* 116(07): 1–8.
- 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.
- 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). Efmorotocog alfa | Elocta | 16 | 2016. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/anzneistoffe/daten/2016/efmorotocog-alfaeloctar162016/>, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- 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.
- 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.
- 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. *Thromb Haemost* 13(6): 967–77.

4.5 Eftrenonacog alfa

Handelsname: Alprolix®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Hämophilie B	Swedish Orphan Biovitrum
ATC-Code: B02BD34	Markteinführung: Juni 2016
Darreichungsform: Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-suspension	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
 weiteres rekombinantes Faktor-IX-Präparat	 nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	 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
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.

Wirkstoff und Pharmakologie

Eftrenonacog alfa ist ein rekombinanter Gerinnungsfaktor IX, dessen Halbwertszeit durch Fusion mit der Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G1 verlängert wurde. Diese Domäne bindet an den neonatalen Fc-Rezeptor. Dadurch wird das Fusionsprotein vor einem lysosomalen Abbau geschützt, sodass eine längere Plasmahalbwertszeit resultiert.

Faktor IX spielt eine zentrale Rolle in der Blutgerinnung und wird über zwei Wege aktiviert: Via Faktor XIa über den intrinsischen Weg sowie via Faktor VII/Gewebe-faktor-Komplex über den extrinsischen Weg. Aktivierter Faktor IX aktiviert zusammen mit aktiviertem Faktor VIII den Faktor X, was wiederum die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin, daraus weiter die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin und damit die Thrombenbildung begünstigt (EMA, 2018).

Zulassung und Präparat

Eftrenonacog alfa wurde im Mai 2016 von der Europäischen Kommission zentral als *Orphan*-Arzneimittel zugelassen. Als neuer Wirkstoff unterliegt Eftrenonacog alfa zusätzlicher Überwachung und ist entsprechend mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet.

Die Zulassung umfasst die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in allen Altersgruppen. Für ältere Patienten ab 65 Jahren liegen bisher nur begrenzte Erfahrungen vor.

Das Präparat steht als Lyophilisat zur Verfügung, das vor der Anwendung mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden muss. Als Dosierungen sind Flaschen mit 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E. und 3000 I.E. im Handel. Die rekonstituierte Lösung wird langsam intravenös injiziert.

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. Deshalb wird empfohlen, im Verlauf der Behandlung die Blutspiegel und die Aktivität von Faktor IX regelmäßig zu überwachen und die Dosis entsprechend anzupassen. 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 10 Tage. Eine individuelle Anpassung der Dosen und Dosierungsintervalle ist jeweils erforderlich.

Das Präparat muss im Kühlschrank zwischen 2 °C und 8 °C gelagert werden und darf nicht eingefroren werden (EMA, 2018).

Informationen zum Indikationsgebiet

Bei einer Hämophilie B besteht ein Defekt in dem Gen, das für den Blutgerinnungsfaktor IX codiert. Die Erkrankung wird X-chromosomal-rezessiv über die mütterliche Linie vererbt. Das Krankheitsbild manifestiert sich nahezu ohne Ausnahme nur bei Männern. Die Prävalenz wird mit 1:30.000 Knabengeburten angegeben. Wie stark die Erkrankung ausgeprägt ist, hängt davon ab, wie hoch die Restgerinnungsaktivität ausfällt. Diese ist proportional zur Blutungsneigung. Eine schwere Hämophilie liegt vor, wenn die Restgerinnungsaktivität weniger als ein Prozent des Normwerts beträgt. Bei einer Restgerinnungsaktivität zwischen 1 % und 5 % spricht man von einer mittelschweren Hämophilie. Bei Patienten mit leichter Hämophilie findet sich eine Restgerinnungsaktivität von 5 bis 15 %, während bei Subhämophilie die Restgerinnungsaktivität bei 15 bis 50 % liegt.

Vor allem bei einer schweren Hämophilie können spontan und ohne äußeren Anlass ausgedehnte Blutungen vor allem in Gelenken und Muskeln auftreten. Blutungen in den Gelenken verursachen nicht nur Schmerzen, sondern können zu bleibenden Gelenkschäden führen. Oft sind die großen Gelenke wie Ellenbogen, Knie und Sprunggelenke betroffen. Blutungen in der Muskulatur können zu einer Muskelschrumpfung führen, die sich auch auf Gelenke und benachbarte Nerven auswirken. Lebensgefährlich sind innere Blutungen, vor allem im Bereich von Kopf und Gehirn (BÄK, 2014; IQWiG, 2015; Peyvandi et al., 2016).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

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 höchstens 2 %. Alle Probanden hatten bereits vorher Faktor-IX-Präparate erhalten und es ließen sich bei ihnen keine Inhibitoren gegen Faktor-IX nachweisen (EMA, 2016).

An der Studie B-LONG (Powell et al., 2013) nahmen 123 Patienten zwischen zwölf und 71 Jahren teil. Elf von ihnen waren unter 18 Jahren, zwei 65 Jahre oder älter. Die vorhergehende Behandlungsdauer mit Faktor-IX-Präparaten lag bei mindestens 100 Expositionstagen. 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 ebenfalls prophylaktisch behandelt, jedoch war eine Individualisierung des Dosierungsintervalls über eine Behandlungsdauer von mindestens 26 Wochen bzw. über bis zu 50 Expositionstage vorgesehen. Zu Beginn der Studie erhielten die Teilnehmer alle zehn Tage eine Dosis von 100 I.E./kg KG, 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 Schwere-

grad 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 Patienten vor dem vollendeten zwölften Lebensjahr teil. 15 von ihnen waren jünger als sechs Jahre. Die vorhergehende Behandlungsdauer mit Faktor-IX-Präparaten lag bei mindestens 50 Expositionstagen.

Behandelt wurden die Probanden 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. Vor chirurgischen Eingriffen waren Dosierungen bis 150 I.E./kg KG möglich. 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 Probanden. In allen Fällen wurde das Ansprechen durch die Behandler als „ausgezeichnet“ bewertet.

An der noch laufenden Erweiterungsstudie B-YOND nehmen 116 Probanden teil, die aus den pivotalen Studien rekrutiert wurden. Die 23 Teilnehmer unter zwölf Jahren erhalten eine prophylaktische Behandlung, die 93 Teilnehmer ab zwölf Jahren entweder eine prophylaktische Behandlung oder eine *On-demand*-Behandlung.

Die prophylaktische Behandlung umfasst eins von drei Regimen: Regime 1 besteht aus einer wöchentlichen Applikation von Eftrenonacog alfa mit individueller Dosis, Regime 2 aus einem individuell verlängerten Dosierungsintervall mit fixer Dosis und Regime 3 umfasst sowohl eine individuelle Dosis als auch ein individuelles Dosierungsintervall. Ein Wechsel innerhalb der prophylaktischen Regime als auch von bzw. zur *On-demand*-Behandlung ist möglich. Eine Interim-Auswertung (Datenschnitt Oktober 2014) zeigt Ergebnisse, die mit denen der pivotalen Studien vergleichbar sind (Pasi et al., 2017).

Derzeit fehlen noch Daten zur Therapie von bisher mit Faktor-IX-Präparaten unbehandelten Patienten. Diese werden in der noch laufenden Studie PUPs B-LONG (NCT02234310) erhoben.

In den Zulassungsstudien traten als wichtigste unerwünschte Arzneimittelereignisse an 15 Patienten 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.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist der Erfahrungsumfang mit Eftrenonacog alfa relativ klein. Das betrifft besonders den Einsatz bei Patienten ab 65 Jahren, von denen nur zwei an den Zulassungsstudien teilnahmen. Ebenso fehlen Sicherheitsdaten zum Einsatz bei bisher mit Faktor-IX-Präparaten unbehandelten Patienten (EMA, 2016).

Leitlinienempfehlungen

Der Wirkstoff Eftrenonacog alfa wird derzeit in keiner der betrachteten Leitlinie explizit erwähnt.

Die Querschnittsleitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer bezieht sich bei den Empfehlungen zur Behandlung der Hämophilie B allgemein auf Faktor-IX-Präparate. Indikationen für den Einsatz von Faktor-IX-Präparaten sieht die Leitlinie im Bedarfsfall bei allen spontanen oder traumatischen Blutungen, sobald sie ein minimales Ausmaß übersteigen. Eine prophylaktische Dauerbehandlung empfiehlt die Leitlinie vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Hämophilie, um Gelenkschäden zu vermeiden. Bei Erwachsenen sollte die Notwendigkeit einer prophylaktischen Dauerbehandlung im Einzelfall bedacht werden. Zeitlich befristete prophylaktische Gaben sollten bei operativen Eingriffen sowie bei besonderen körperlichen oder psychischen Belastungen erfolgen (BÄK, 2014).

Die Leitlinie der *World Federation of Hemophilia* gibt explizit an, dass sie rekombinante Präparate nicht grundsätzlich gegenüber aus Plasma isolierten Präparaten vorzieht. Allerdings sollten zur Vermeidung von Infektionen bei den aus Plasma isolierten Präparaten bevorzugt virusinaktivierte Produkte, nicht aber Kryopräzipitate oder frisches gefrorenes Plasma eingesetzt werden (WFH, 2013). Nach den Empfehlungen einer australischen Leitlinie gelten jedoch rekombinante Produkte als Mittel der Wahl (AHCDO, 2016).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Für die Bewertung zog der 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 Eftrenona-
cog 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).

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. <http://www.bundesaerztekammer.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) 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.). 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.
- 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.
- 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 Haemost* 117(03): 508–518.
- Peyvandi F, Garagiola I, Young G (2016). The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet* 388(10040): 187–197.
- 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. *Br J of Haematol* 168(1): 124–134.
- 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.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung (2016). Eftrenonacog alfa | Alprolix | 16 | 2016. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/eftrenonacog-alfaalprolixr162016/>, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- 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.
- 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 verglichen 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 verminderter 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

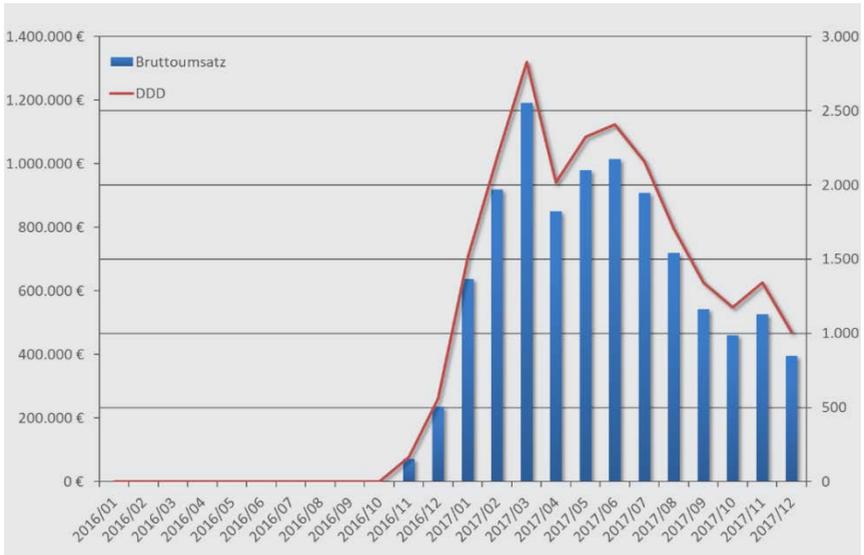
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Elbasvir/Grazoprevir	50/100 mg 1x tgl.	84	26.000,01 €
oder			
Elbasvir/Grazoprevir	50/100 mg 1x tgl.	112	
+ Ribavirin	200 – 400 mg 4 – 7x tgl.	112	36.651,45 – 38.140,03 €
zVT a) Patienten ohne Zirrhose oder 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 4.13: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Elbasvir/Grazoprevir nach Monaten (2016 – 2017)



Wirkstoff und Pharmakologie

Zepatier® ist eine fixe Kombination von zwei Hemmstoffen des Hepatitis-C-Virus (HCV) und wirkt direkt antiviral:

Elbasvir hemmt das Protein NS5A, das eine wichtige Rolle bei der viralen RNA-Replikation und beim Zusammenbau des Virions spielt. Grazoprevir ist ein Inhibitor des Enzyms NS3/4A-Protease, das ebenfalls essentiell für die Virusreplikation ist (Fachinformation Zepatier®, 2018).

Zulassung und Präparat

Zepatier® wurde im Juli 2016 zentral durch die Europäische Kommission für die Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen zugelassen.

Die Filmtabletten enthalten 50 mg Elbasvir und 100 mg Grazoprevir. Die Einnahme kann unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen, dabei sollten die Patienten die Filmtabletten nicht zerkauen. Die empfohlene Dosis liegt bei einer Tablette täglich. 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.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz in allen Stadien ist keine Dosisanpassung notwendig, gleiches gilt bei Leberfunktionsstörung im Stadium Child-Pugh A. Bei mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C) ist die Anwendung kontraindiziert. Für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen sowie für Patienten nach einer Lebertransplantation liegen bisher keine Daten vor.

Die Fachinformation enthält zahlreiche Hinweise zu möglichen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (Fachinformation Zepatier®, 2018).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die chronische Hepatitis C entsteht durch eine Infektion mit dem HCV. Das umhüllte RNA-Virus existiert in sieben Genotypen, bei denen zahlreiche weitere Subtypen vorkommen. Weltweit und auch in Europa ist GT 1 mit etwa 46 % am häufigsten, gefolgt von GT 3 mit etwa 30 %.

Übertragen wird das Virus parenteral, fast ausschließlich durch den Kontakt mit kontaminiertem Blut. Deshalb gehören unsichere medizinische Injektionen und der intravenöse Drogenkonsum zu den wichtigsten Infektionswegen. In Deutschland ist HCV bei ehemaligen oder aktuell injizierenden Drogenkonsumenten hyperendemisch, die Übertragung im medizinischen Kontext eher selten. Sexuelle Übertragung von HCV spielt vor allem bei HIV-positiven Personen eine Rolle, die ungeschützt Sexualpraktiken mit hohem Verletzungsrisiko ausüben.

Bei der Mehrzahl der Betroffenen verläuft die Infektion ohne auffällige klinische Symptome oder nur mit unspezifischen Beschwerden. Eine Chronifizierung ist nicht zwangsläufig, bei etwa 15 bis 40 % der Infizierten heilt die Infektion spontan aus. Bei chronischer Hepatitis C entwickelt sich bei bis zu 20 % der Betroffenen nach 20 Jahren eine Zirrhose mit im Laufe der Zeit deutlich abnehmender Leberfunktion. Der Krankheitsverlauf ist interindividuell sehr variabel und hängt von vielen weiteren Faktoren ab. Bei HCV-bedingter Zirrhose ist das Risiko hoch, ein Leberzellkarzinom zu entwickeln. Daneben kann sich die chronische HCV-Infektion auch außerhalb der Leber manifestieren, zum Beispiel in Form von Diabetes mellitus oder Depressionen.

Bei Krankheitsverdacht, nachgewiesener Erkrankung oder Tod durch akute Virushepatitis besteht eine namentliche Meldepflicht (RKI, 2018b).

In der Allgemeinbevölkerung liegt die HCV-Antikörperprävalenz in Deutschland bei etwa 0,3 %. In Hochrisikogruppen, wie Drogen injizierenden Personen, ist die Prävalenz mit rund 20 bis 50 % deutlich höher (RKI, 2018a).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

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. Bei zwei Phase-II-Studien erhielten die Teilnehmer randomisiert entweder Elbasvir/Grazoprevir oder Elbasvir/Grazoprevir kombiniert mit Ribavirin (C-WORTHY, C-SCAPE), bei einer weiteren entweder Elbasvir/Grazoprevir oder Elbasvir/Grazoprevir kombiniert mit Sofosbuvir (C-SWIFT). Die Phase-II-Studie C-SALVAGE ist lediglich einarmig (EMA, 2016).

In 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 zugeteilt (zwölfwöchige Behandlung mit Placebo, vier Wochen *wash-out*-Phase, danach unverblindete Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir über weitere zwölf Wochen). Primärer Endpunkt in beiden 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-GT1-Infektion und einer chronischen Nierenerkrankung im Stadium 4 bis 5 im mittleren Alter von 56 Jahren 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. Ein statistischer Test zum Vergleich der beiden Gruppen wurde nicht durchgeführt (Roth et al., 2015).

An der Studie C-EDGE TN nahmen 421 Teilnehmer mit chronischer HCV-Infektion vom GT 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. Auch hier wurde kein statistischer Test zum Vergleich der beiden Gruppen durchgeführt (Zeuzem et al., 2015).

In der Zusammenfassung aller zulassungsrelevanten Studien wird im EPAR die SVR12, jeweils nach zwölfwöchiger Behandlung, bei GT 1a mit 93 % (n = 519), bei GT 1b mit 96 % (n = 312) und bei GT 4 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 verminderter Appetit, Schlaflosigkeit, Angst, Depression, Schwindel, gastrointestinale Beschwerden, Juckreiz, Haarausfall, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie Reizbarkeit und Kraftlosigkeit genannt (EMA, 2016).

Die EMA hatte im März 2016 ein Risikobewertungsverfahren für alle direkt wirkenden antiviralen Arzneimittel (DAA) zu einer möglichen Hepatitis B-Reaktivierung eingeleitet. Im Mai 2017 wurde in der Folge die Empfehlung gegeben, dass alle Patienten vor der Behandlung mit DAA auf Hepatitis B gescreent werden sollen (AkdÄ, 2017).

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

Leitlinienempfehlungen

Die deutsche Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der HCV-Infektion empfiehlt für Patienten mit einer chronischen Hepatitis C eine antivirale Therapie; hohe Therapiedringlichkeit besteht bei fortgeschrittener Fibrose bzw. Zirrhose. Dabei sollen bevorzugt Interferon-freie Therapieregime eingesetzt werden. Die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir über zwölf Wochen ist eine von mehreren Therapieoptionen für Patienten mit HCV-GT1 und HCV-GT4 ohne oder mit kompensierter Zirrhose. Bei HCV-GT1a und hoher Ausgangs-Viruslast bzw. viralen Resistenzen im Bereich des NS5A-Gens wird eine Therapieverlängerung auf 16 Wochen und die zusätzliche Gabe von Ribavirin empfohlen (DGVS, 2017).

Die Leitlinie der WHO zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion empfiehlt pangenotypische direkt antiviral wirksame Arzneistoffe für alle Erwachsenen, deshalb ist Elbasvir/Grazoprevir nicht in den Empfehlungen enthalten (WHO, 2018).

Die Leitlinie der *European Association for the Study of the Liver* (EASL) empfiehlt Therapieregime auf der Basis von direkten antiviralen Substanzen ohne Interferon- oder Ribavirin-Komponente für HCV-infizierte Patienten ohne bzw. mit kompensierter Zirrhose. Dabei ist Elbasvir/Grazoprevir eine von mehreren Therapieoptionen bei Infektion mit HCV-GT1 (mit oder ohne vorheriger Behandlung) bzw. -GT4 (bei zuvor unbehandelten Patienten) ohne oder mit kompensierter Zirrhose. Bei

GT1a und GT4 erstreckt sich die Empfehlung nur auf Patienten mit niedriger Viruslast (EASL, 2018).

Bei den Empfehlungen des britischen NICE wird Elbasvir/Grazoprevir über zwölf Wochen als eine Therapieoption bei GT1 oder GT4 genannt. Bei GT1a und GT4 mit hoher Viruslast wird einer Verlängerung auf 16 Wochen und die Kombination mit Ribavirin empfohlen, ebenso wie bei GT1a und viralen Resistenzen (NICE, 2016).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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.

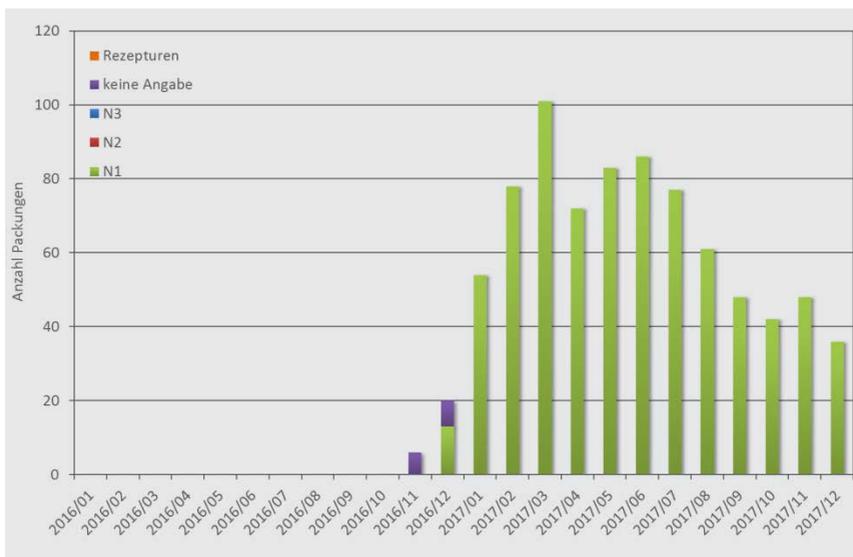
Für Infektionen mit HCV-GT1 legte der pU für den direkten Vergleich Daten aus zwei randomisierten kontrollierten Studien (C-EDGE HRH und C-SURFER) vor. Das IQWiG kam in seinen Gutachten vom März 2017 allerdings zu dem Urteil, dass diese Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind, weil die Kontrollgruppen nicht die zVT erhalten. Auch bei den vorgelegten Daten aus der C-SURFER-Studie zur Behandlung von Infektionen mit HCV-GT4 entsprach der Komparator nicht der zVT. Außerdem waren bei der C-SURFER-Studie lediglich Patienten mit einer HCV-GT1-Infektion eingeschlossen und der pU konnte die Übertragbarkeit auf Infektionen mit HCV-GT4 nicht überzeugend belegen. Die vorgelegten indirekten Vergleiche anhand von Behandlungsarmen aus verschiedenen Studien zog das IQWiG für die Bewertung nicht heran, da sie wegen des hohen Verzerrungspotentials bei gleichzeitigem Fehlen von dramatischen Effekten nicht aussagekräftig sind. Aus diesen Gründen stellte das IQWiG-Gutachten fest, dass für beide Fragestellungen ein **Zusatznutzen nicht belegt** ist (IQWiG, 2017). Der G-BA folgte in seinem Beschluss vom Juni 2017 dieser Bewertung (G-BA, 2017).

Versorgungsanalysen

Zepatier® ist nur als N1-Packung mit 28 Filmtabletten im Handel. Die Entwicklung der verordneten Packungen fo

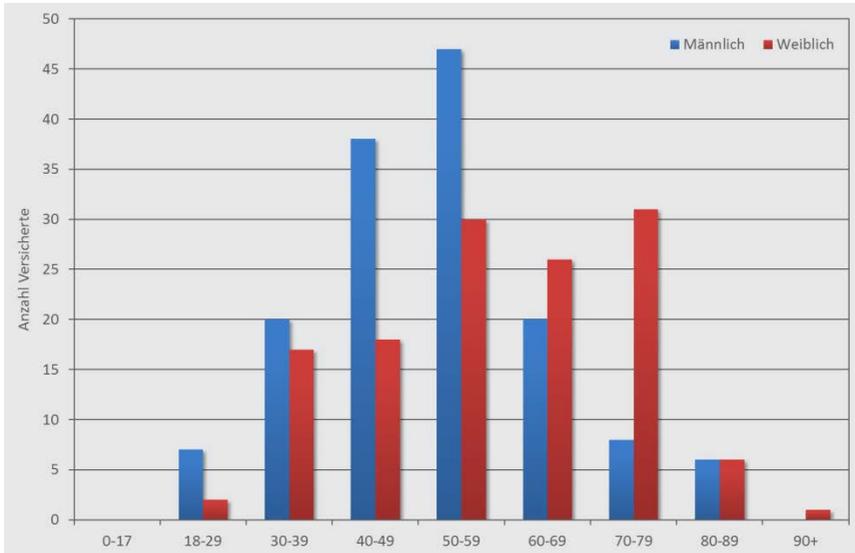
gt denen der verordneten Tagesdosen und liegt im März 2017 mit knapp mehr als 100 verordneten Packungen auf dem höchsten Niveau. Danach nimmt die Anzahl der verordneten Packungen nahezu kontinuierlich ab.

Abbildung 4.14: Verordnete Packungen Elbasvir/Grazoprevir je Monat nach Packungsgröße (2016 – 2017)



Die Mehrzahl der Versicherten mit mindestens einer Verordnung ist zwischen 40 und 59 Jahre alt. Entsprechend der Zulassung erhalten nur Patienten ab 18 Jahren Verordnungen. Bis zum Alter von 59 Jahren erhalten überwiegend Männer Verordnungen, danach kehrt sich das Geschlechterverhältnis um.

Abbildung 4.15: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Elbasvir/Grazoprevir nach Alter und Geschlecht (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.

DGVS – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (2017). S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-012.html>, letzter Zugriff: 10.07.2019.

EASL – Europäische Vereinigung für Leberforschung ist eine europäische Berufsvereinigung für Lebererkrankungen (2018). EASL Recommendations: Treatment of Hepatitis C. <https://easl.eu/publication/easl-recommendations-treatment-of-hepatitis-c/>, 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. <https://www.fachinfo.de>, 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.). 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/anzneimittelbewertung/2016/a16-75-elbasvir-grazoprevir-chronische-hepatitis-c-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.7773.html>, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- NICE – The National Institute for Health and Care Excellence (2016). Elbasvir–grazoprevir for treating chronic hepatitis C. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta413>, 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/anzneistoffe/daten/2016/elbasvirzepatier832016/>, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- RKI – Robert Koch Institut(2018a). Hepatitis C: Situationsbericht Deutschland 2017. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/29/Art_01.html, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- RKI – Robert Koch Institut(2018b). RKI-Ratgeber Hepatitis C. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html, 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-naive 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.
- WHO – World Health Organisation(2018). Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: World Health Organization.
- Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ari ZB, Zhao Y et al. (2015). Grazoprevir–Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive 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 Enotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 321 Patienten; Enotuzumab-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 Enotuzumab-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 Enotuzumab-Arm und 66 % (95 % KI [60; 71]) im Kontrollarm mit einer *Odds Ratio* von 1,9 für Enotuzumab 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 Enotuzumab-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 Enotuzumab 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 Enotuzumab-Arm und 79 % (250) im Kontrollarm, die meisten aufgrund einer Krankheitsprogression: 135 unter Enotuzumab 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 dem 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 Fachinfor-

mation 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
 <p>erster monoklonaler Antikörper gegen das SLAMF7-Protein</p>	 <p>G-BA-Beschluss: Anhaltspunkt für einen geringen ZN; signifikante Ergebnisse bezüglich OS und PFS</p>	 <p>teurer als zVT trotz Erstattungsbetrag</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 erforderl. 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	25 mg an Tag 1 – 21 ¹⁺²	273	104.707,98 €
+ Dexamethason	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)	30 (26) ³ 22 (26) ³	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

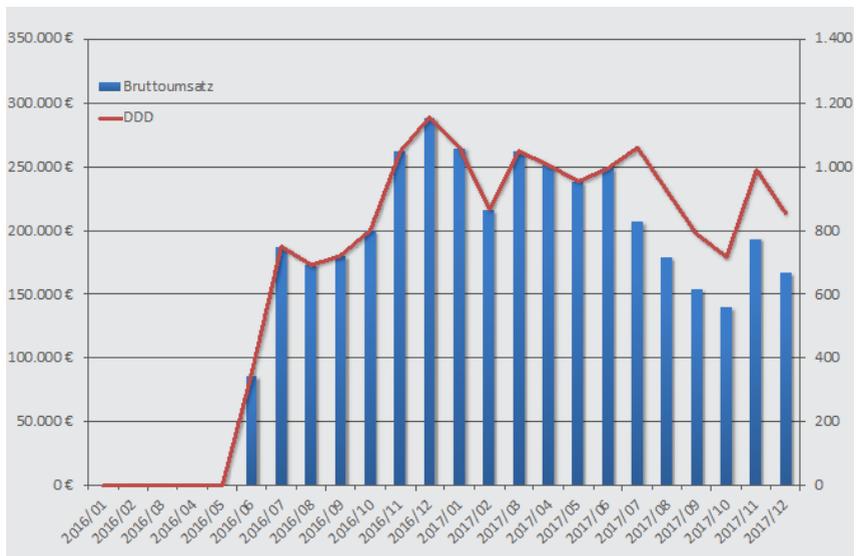
⁵ Insgesamt 8 Zyklen pro Behandlung

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



Wirkstoff und Pharmakologie

Elotuzumab ist ein humanisierter, monoklonaler IgG1k-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Mausmyelomzellen (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 einschließlich einigen T-Zell-Untergruppen, Monozyten, B-Zellen und plasmazytoiden dendritischen Zellen, exprimiert. Im normalen Gewebe oder auf hämatopoetischen Stammzellen wird SLAMF7 nicht exprimiert. Elotuzumab hat eine duale Wirkung durch eine NK-Zell-vermittelte, antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität für Myelomzellen. 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 Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität eliminiert werden (Fachinformation Empliciti®, 2019).

Zulassung und Präparat

Empliciti® wurde im Mai 2016 zentralisiert in Europa zugelassen in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des multiplen Myeloms (MM) bei Erwachsenen, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (EMA, 2016a). Für Elotuzumab wurde bereits 2012 eine *Orphan-Designation* durch die Europäische Kommission (*European Commission*, EC) zur Behandlung des multiplen Myeloms bestätigt (EU/3/12/1037) (EMA, 2012; EC, 2012). Im Zuge der Marktzulassung 2016 erfolgte eine Reevaluation der Bewertung durch das *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA). Das COMP kam zum Schluss, dass die Bedingungen für eine *Orphan-Designation* nicht mehr gegeben waren. Das lag vor allem an den mehreren, zwischenzeitlich zugelassenen Arzneimitteln zur Behandlung des MM (u.a. Bortezomib, Carfilzomib, Lenalidomid) (EMA, 2016b).

Die Markteinführung von Empliciti® in Deutschland erfolgte im Juni 2016 (Lauer-Taxe, 2019). Elotuzumab ist als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verfügbar und wird vor der Applikation rekonstituiert (Fachinformation Empliciti®, 2019). Elotuzumab wird intravenös appliziert. Die Behandlung erfolgt in 28-Tage-Zyklen. Elotuzumab wird in den ersten zwei Zyklen einmal wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 und in den darauffolgenden Zyklen einmal alle zwei Wochen an den Tagen 1 und 15 verabreicht. Die Dosis beträgt

10 mg/kg KG. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, bis die Erkrankung fortschreitet oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten. 45 bis 90 Minuten vor der Infusion von Elotuzumab muss laut Fachinformation eine Prämedikation mit Dexamethason (8 mg i.v.), H₁-Antihistaminika (Diphenhydramin, 25 – 50 mg oral oder i.v.), H₂-Antihistaminika (Ranitidin, 50 mg i.v. oder 150 mg oral) und Paracetamol (650 – 1.000 mg oral) erfolgen, um infusionsbedingte Reaktionen zu vermeiden (Fachinformation Empliciti®, 2019).

Informationen zum Indikationsgebiet

Das MM (Plasmozytom) ist eine reifzellige, lymphoproliferative B-Zell-Neoplasie, die lebensbedrohlich ist. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt 45 % bei Frauen und 48 % bei Männern (AMB, 2018). In Deutschland erkranken jährlich etwa 3.000 Männer und etwa 2.700 Frauen neu an einem MM, damit ist das MM die dritthäufigste hämatologische Neoplasie (DGHO, 2018). Die Erkrankungshäufigkeit steigt ab dem 50. Lebensjahr signifikant an, Erkrankungen vor dem 35. Lebensjahr sind selten. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 73 Jahre bei Frauen und 71 Jahre bei Männern (Moreau et al., 2017). Das MM ist eine seltene Krebserkrankung mit einer Inzidenz von 4,5 – 6,0 Fällen pro 100.000 Einwohnern pro Jahr, bei der es zu einer unkontrollierten Vermehrung monoklonaler, krankhaft veränderter Plasmazellen im Knochenmark, die zur Produktion funktionsloser, kompletter oder inkompletter Immunglobuline führt (AMB, 2018; Moreau et al., 2017). Dadurch wird die normale Blutbildung verhindert, der Knochenhaushalt beeinträchtigt und die Organe geschädigt. In der Regel beginnt die Erkrankung mit einer symptomfreien Vorphase der monoklonalen Gammopathie, die keine Therapie erfordert. In dieser Phase treten häufig vielfältige, z. T. unspezifische Symptome auf, bis zu 25 % der Patienten sind bei Diagnosestellung sogar beschwerdefrei. Häufige Symptome sind Fatigue, Knochenschmerzen, Infektneigung und Gewichtsverlust (DGHO, 2018). Zunehmend entwickeln sich die typischen Symptome eines Endorganversagens, die als sogenannte CRAB-Kriterien definiert sind: Hypercalcämie (C), renale Insuffizienz (R), Anämie (A) und Knochenläsionen (B, *Bone Lesions*). Bei dieser Symptomatik ist eine Therapie indiziert. Therapieziele sind Symptombefreiheit, Verhinderung von Organkomplikationen und Lebensverlängerung. Jüngere Patienten ohne Begleitkrankheiten erhalten eine hoch dosierte Chemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (ASZT), in besonderen Fällen ist auch eine allogene SZT möglich. Da viele Patienten – v.a. aus Altersgründen – nicht für eine SZT geeignet sind, erhalten sie i.d.R. Zweifach- oder Dreifachkombinationen aus Melphalan, Glukokortikosteroiden und/oder anderen Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Bendamustin, Anthrazykline, Vinca-Alkaloide), Proteasom-Inhibitoren (Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib), Immunmodulatoren (Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid), dem Histondeacetylase (HDAC)-Inhibitor Panobinostat und

den monoklonalen Antikörpern Daratumumab und Elotuzumab. Trotz der großen Fortschritte in der Behandlung des MM in den letzten 20 Jahren ist eine Heilung selten oder unmöglich, viele Patienten erleiden ein Rezidiv (AMB, 2018).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung von Empliciti® beruhte auf der multizentrischen, offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie ELOQUENT-2 (NCT01239797, Sponsor: Bristol-Myers Squibb), die noch nicht abgeschlossen ist (ClinicalTrials.gov, 2018).

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 des MM 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 werden Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 321 Patienten; Elotuzumab-Arm) und Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (n = 325 Patienten; Kontrollarm). Die Patienten im Elotuzumab-Arm erhalten 10 mg/kg KG intravenös an den Tagen 1, 8, 15 und 22 während der ersten beiden Zyklen (jeweils á 28 Tage), ab dem dritten Zyklus an den Tagen 1 und 15 in Kombination mit Lenalidomid per os (25 mg/Tag an den Tagen 1 – 21 jedes Zyklus) und Dexamethason 40 mg per os an einem Tag während der Woche an den Tagen ohne Gabe von Elotuzumab und Dexamethason i.v. (8 mg) plus 28 mg per os am Tag der Gabe von Elotuzumab. In der Kontrollgruppe erhalten die Patienten Lenalidomid 25 mg per os an den Tagen 1 – 21 und 40 mg Dexamethason an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden Therapiezyklus. Im Elotuzumab-Arm wird zur Vermeidung allergischer Reaktionen eine Prämedikation mit Diphenhydramin, Ranitidin und Paracetamol vor der Gabe von Elotuzumab verabreicht. Alle Patienten werden prophylaktisch gegen thromboembolische Komplikationen mit z.B. Acetylsalicylsäure, niedermolekularen Heparinen oder Vitamin-K-Antagonisten behandelt. Die Behandlung erfolgt bis zu einer Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität der Behandlung oder Widerruf der Einwilligung der Patienten. Das mediane Alter der Patienten betrug bei Randomisierung 67 Jahre im Elotuzumab-Arm bzw. 66 Jahre im Kontrollarm. Die Patienten hatten zuvor im Median zwei Therapielinien (Min – Max: 1 – 4) erhalten. 52 % der Patienten im Elotuzumab-Arm und 57 % der Patienten im Kontrollarm hatten vorher eine ASZT (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

Schmerzen und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Zudem werden die Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DOR), Zeit bis zum Ansprechen (*Time to Tumor Response*, TTR) und die Sicherheit erhoben (Lonial et al., 2015).

Die Studiendauer ist ereignisgesteuert und prädefiniert bis zum Auftreten von 427 Ereignissen im Endpunkt OS. Eine prädefinierte Interimsanalyse zum Endpunkt PFS wurde durchgeführt als 70 % der geplanten Ereignisse aufgetreten waren und mindestens zwei Jahre nachdem der erste Patient in die Studie eingeschlossen wurde (Datenschnitt vom 29.10.2014). Zum diesem Zeitpunkt erhielten 113 (35 %) der Patienten im Elotuzumab-Arm und 66 (20 %) der Patienten im Kontrollarm weiterhin die Studienmedikation. Die mediane Beobachtungszeit betrug 24,5 Monate. Im Elotuzumab-Arm wurden 179 Ereignisse (165 Krankheitsprogressionen, 14 Todesfälle) berichtet, im Kontroll-Arm 205 (183 Krankheitsprogressionen, 22 Todesfälle). Die ORR betrug 79 % (95 % Konfidenzintervall (KI) [74; 83]) im Elotuzumab-Arm und 66 % (95 % KI [60; 71]) im Kontrollarm mit einem *Odds Ratio* von 1,9 für Elotuzumab vs. Kontrolle (95 % CI [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 prädefinierten Subgruppen, einschließlich der Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter und derjenigen, die gegen die letzte Therapielinie refraktär waren, deren Erkrankung im Stadium III des *International Staging System* (ISS) war, die bereits Bortezomib oder einen Immunmodulator erhalten hatten, die bereits eine ASZT hatten, die eine del(17p)-Variante oder eine Kreatinin-Clearance von weniger als 60 ml/min aufwiesen. 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 (Lonial et al., 2015; EMA, 2016a).

65 % (206) im Elotuzumab-Arm und 79 % (250) im Kontrollarm haben die Studie abgebrochen, die meisten davon 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, periphere Ödeme, Husten, Nausea, Asthenie und obere Atemwegsinfektionen. Schwerwiegende UAE wurden für 65 % im Elotuzumab-Arm und 57 % im Kontrollarm berichtet. Schwere UAE vom

Grad ≥ 3 CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) traten im Elotuzumab-Arm häufiger auf (57,8 % vs. 48,9 %).

Schwere hämatologische UAE vom Grad ≥ 3 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. 16,0 % im Elotuzumab-Arm bzw. 15,8 % im Kontrollarm brachen die Behandlung aufgrund von schweren UAE vom Grad 3 – 4 CTCAE (EMA, 2016a; Lonial et al., 2015). Fatale 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 bei 74,4 % der Patienten im Kontrollarm 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 – 5 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. Die TVT traten bei den Patienten, die eine Prophylaxe mit Acetylsalicylsäure bekamen, bei 4,1 % der Patienten im Elotuzumab-Arm und 1,4 % der Patienten im Kontrollarm auf, und bei den Patienten, die eine Prophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten bekamen, bei keinem der Patienten im Elotuzumab-Arm und 6,7 % der Patienten im Kontrollarm. Bei den Patienten, die eine Prophylaxe mit niedermolekularen Heparinen bekamen, war die Inzidenz der TVT in beiden Armen 2,2 % (EMA, 2016a; Lonial et al., 2015).

2018 wurden die Ergebnisse der 4-Jahres-Analyse der ELOQUENT-2-Studie veröffentlicht (Dimopoulos et al., 2018). Zum Datenschnitt vom 18.10.2016 betrug die mediane Nachbeobachtungszeit für Patienten ohne Progression ($n = 132$) 46 Monate. Im Elotuzumab-Arm waren noch 54 (17 %) Patienten verblieben, im Kontrollarm 28 (9 %). Die häufigste Ursache für Studienabbruch war eine Krankheitsprogression bei je 54 % der Patienten in beiden Studienarmen. Die relative Verbesserung des PFS nach vier Jahren betrug 50 % für den Elotuzumab-Arm im Vergleich

zum Kontrollarm: 21 % vs. 14 %. Mit einem HR von 0,71 (95 % KI [0,59; 0,86], $p = 0,0004$) zeigte sich eine Risikoreduktion von 29 % bezüglich Tod oder Krankheitsprogression unter Elotuzumab im Vergleich zur Kontrolle. Von Elotuzumab profitierten besonders Patienten mit einem ersten Rezidiv nach $\geq 3,5$ Jahren und nur einer Vortherapie. Die OS-Rate nach vier Jahren betrug 50 % unter Elotuzumab und 43 % im Kontrollarm (HR 0,78, 95 % KI [0,63; 0,96]), das mediane OS 48 Monate im Elotuzumab-Arm und 40 Monate im Kontrollarm (Dimopoulos et al., 2018).

Leitlinienempfehlungen

In der aktuellen Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (*European Society for Medical Oncology*, ESMO) ist Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason als eine Therapieoption beim Rezidiv aufgeführt (Moreau et al., 2017). In der US-amerikanischen Leitlinie des *National Comprehensive Cancer Network (NCCN Guidelines)* wird Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason als präferiertes Therapieregime bei vorbehandeltem MM dargestellt. Zudem wurde Elotuzumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason sowie in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason als Mittel der ferneren Wahl (*Other Recommended Regimens*) aufgenommen (Version 3.2018; Kumar et al., 2018). Die aktuelle deutsche Leitlinie aus dem Jahr 2018 führt Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason als eine Therapieoption bei Rezidiv oder Refraktärität auf, die Wahl soll sich dabei nach den Zulassungsbedingungen und auch nach der Wirksamkeit der Erstlinientherapie und der Verträglichkeit richten (DGHO, 2018).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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).

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason war eine mögliche zVT für die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab bei Erwachsenen, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. In der ELOQUENT-2-Studie wurde Dexamethason in einer von der in der Fachinformation von Lenalidomid abweichenden Dosierung verabreicht. Damit war die Gesamtdosis von Dexamethason in der Studie ELOQUENT 2 in der Vergleichsgruppe nur 160 mg pro Zyklus, während gemäß Fachinformation in den ersten vier Zyklen Dexamethason mit insgesamt 480 mg pro Zyklus dosiert werden sollte. Zudem wurde in der Studie ELOQUENT 2

Dexamethason einmal wöchentlich per os verabreicht und nicht an vier aufeinanderfolgenden Tagen.

Der G-BA berücksichtigte diesbezüglich die Stellungnahmen medizinischer Sachverständigen und stellt fest, dass die laut Fachinformation vorgeschriebene Dexamethason-Dosierung im deutschen Versorgungsalltag nicht mehr regelhaft angewendet wird. Zudem wies der G-BA auf die besondere Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und sah daher einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der ELOQUENT-2-Studie für die Nutzenbewertung von ELOTUZUMAB heranzuziehen.

In die Bewertung zog der G-BA den 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 den Nachteil für ELOTUZUMAB bezüglich des Auftretens von schweren UAE (Grad 3 oder 4 CTCAE) heran. In den Subgruppenanalysen zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation für den ECOG-PS. Für die Subgruppe der Patienten mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung bestand ein statistisch signifikanter Vorteil (HR 0,43, 95 % KI [0,23; 0,81], $p = 0,007$), der für die Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS 0–1 nicht gegeben war (HR 0,86, 95 % KI [0,67; 1,10], $p = 0,229$).

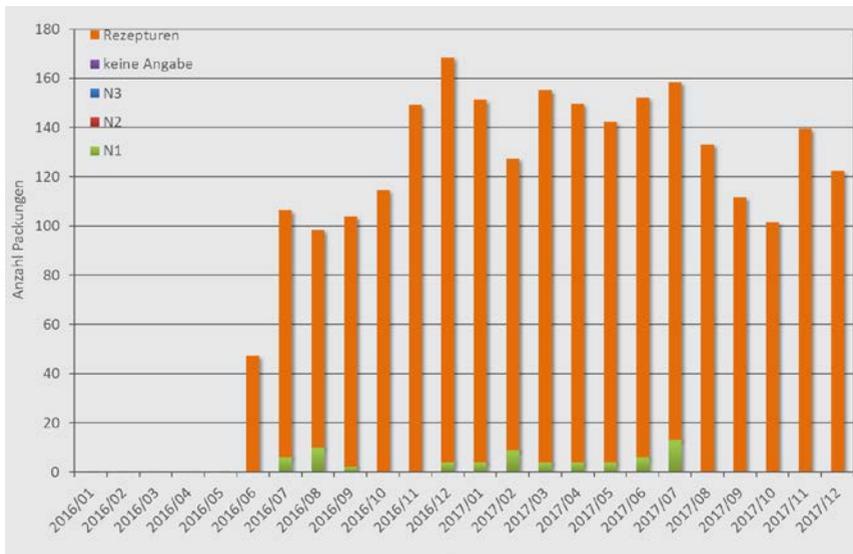
Der Überlebensvorteil von ELOTUZUMAB in Kombination mit LENALIDOMID und Dexamethason gegenüber LENALIDOMID in Kombination mit Dexamethason wurde als so relevant bewertet, dass die negativen Effekte ihn nicht infragestellten.

Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung 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, die insbesondere durch einen moderaten Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens erreicht wird. Bezüglich der Aussagesicherheit bestand aus Sicht des G-BA nur ein **Anhaltspunkt**. Begründet wurde dies durch das offene Studiendesign und die Effektmodifikation, die eine Unsicherheit darstellt, in welchem Ausmaß die Ergebnisse der ELOQUENT-2-Studie auf die Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet übertragbar sind.

Versorgungsanalysen

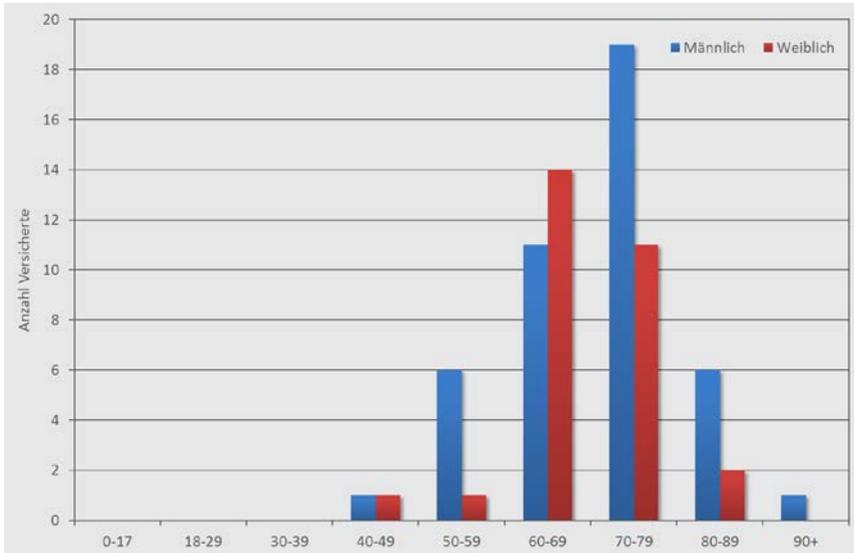
Elotuzumab wurde seit der Markteinführung vorwiegend als Rezeptur verordnet. Von Juli 2016 bis Juli 2017 wurden kleine Mengen der Packungsgröße N1 verschrieben. Die Anzahl der verordneten Packungen variiert seit Juli 2016 zwischen 100 und 160 Packungen.

Abbildung 4.17: Verordnete Packungen Elotuzumab je Monat nach Packungsgröße (2016 – 2017)



Da Männer häufiger an einem MM erkranken, sind sie auch diejenigen, die häufiger mit Elotuzumab behandelt werden. Die Behandlung bereits ab einem Alter von 40 Jahren. Die meisten Versicherten, die mit Elotuzumab behandelt worden, sind zwischen 70 und 79 Jahre alt.

Abbildung 4.18: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Elotuzumab nach Alter und Geschlecht (2017)



Quellen

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

ClinicalTrials.gov. (2018). Phase III Study of Lenalidomide and Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (ELOQUENT - 2). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01239797?term=NCT01239797&rank=1>, letzter Zugriff: 26.09.2019.

DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (2018). Multiples Myelom: Leitlinie–Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand der Information: Mai 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@view/html/index.html>, letzter Zugriff: 28.02.2019.

Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, Chen C, Zichlin ML, Brun A et al. (2018). Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. *Cancer* 124(20): 4032-4043.

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/empliti-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-empliti-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. <https://www.fachinfo.de>, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2017). Neue Wirkstoffe des Jahres 2016. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W.-D, Klauber 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.
- Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Castillo et al. (2018). NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 16(1): 11-20.
- Lauer-Fischer (2019). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. Stand der Information: 15. Februar 2019. <https://www.cgm.com/lauer-fischer/index.de.jsp>, 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. *NEJM* 373(7): 621-31.
- Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H et al. (2017). ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28(4): 52-61.
- 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 der Information: November 2018. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01239797>, letzter Zugriff: 01.05.2019.
- 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.
- PZ – Pharmazeutischen Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe, Elotuzumab|Empliciti®|86|2016. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/elotuzumabemplitir862016/>, letzter Zugriff: 28.02.2019.

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 Personenjahren 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 Impfalter, 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 mittel-mäßig eingestuft. Hauptsächlich sind es bei den genitalen Läsionen Genitalwarzen, die mit der Impfung verhindert werden können. Daten zu prä-malignen 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 krebsbedingte 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 prämaligene 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 Impfkommission (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 Impfeempfehlung 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
 <p>einzigster Impfstoff gegen die HPV-Typen 6, 11 sowie 31, 33, 45, 52 und 58</p>	 <p>pot. Verhinderung von 90 % (ggü. 70 %) aller Zervixkarzinome</p>	 <p>teils günstiger als Cervarix®</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	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 €*

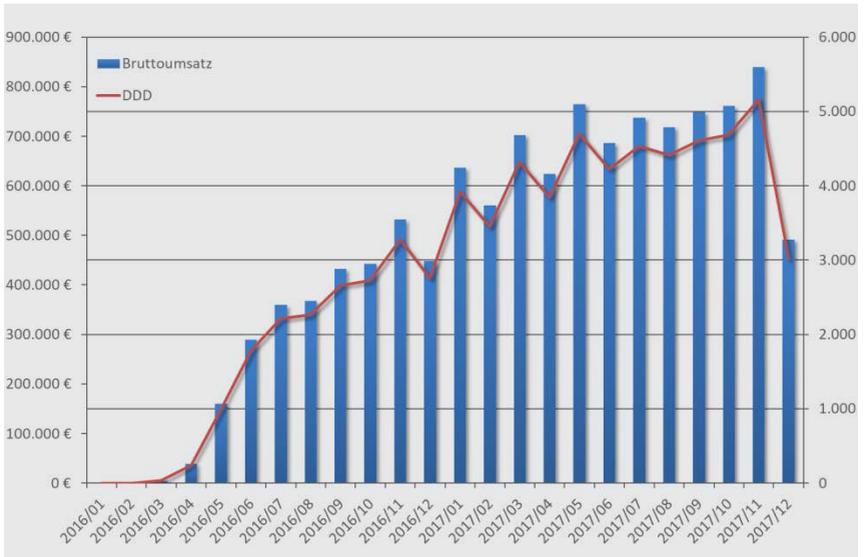
* Preise gemäß Empfehlungen für die Impfhäufigkeit, je nach KV-Regelung Abrechnung über Sprechstundenbedarf (Zehnerpackung) möglich. GKV-Leistung nach aktueller Schutzimpfungsrichtlinie für Kinder von 9 bis 14 Lebensjahren, vgl. S. 417, teils Satzungsleistung für Frauen bis zum 27. Lebensjahr. Als Vergleich werden die Kosten des bivalenten Impfstoffes Cervarix® dargestellt.

Versorgungsanalysen

Die Verordnung von Gardasil® 9 nimmt ab Leistung 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 4.19). 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 Ta-

gesdosen kommt, ist eher ein organisatorisches Problem: Aufgrund der Feiertage finden weniger Impfungen statt oder werden vorgezogen.

Abbildung 4.19: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Gardasil® 9 nach Monaten (2016 – 2017)



Wirkstoff und Pharmakologie

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, 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 viervalentem-HPV-Impfstoff verwendet (EMA, 2018).

Zulassung und Präparat

Das im April 2016 von der europäischen Kommission (European Commission, EC) 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 Deltoidusbereich des Oberarms oder in den oberen anterolateralen Bereich des Oberschenkels (Fachinformation Gardasil® 9, 2018).

Gardasil® 9 kann nach einem Zwei-Dosen-Impfschema (0, 6 bis 12 Monate) verabreicht werden. 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).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die HPV-Infektion ist weltweit verbreitet. Die Viren werden über direkten Kontakt von einem Menschen auf den anderen übertragen, dringen über Mikroverletzungen der Schleimhäute in den Körper ein und infizieren insbesondere Plattenepithelien. HPV-Infektionen können über den Geschlechtsverkehr übertragen werden, so ist auch bspw. eine Übertragung in die Mundhöhle oder den Oropharynx über orogenitale Sexualpraktiken möglich. Kondome verhindern eine HPV-Infektion beim Geschlechtsverkehr nicht sicher. Zu den häufigsten HPV-assoziierten Läsionen im Genitoanalbereich gehören die Genitalwarzen (*Condylomata acuminata*). Sie gelten als hochinfektiös und bilden sich nach einer Inkubationszeit von drei Wochen bis acht Monaten aus. Überwiegend sind hierfür die HPV-Typen 6 und 11 verantwortlich. Daten aus Deutschland zeigen eine Inzidenz von 170/100.000 PJ für beide Geschlechter, wobei die Inzidenz bei Frauen höher liegt als bei Männern (191 gegenüber 148/100.000 PJ) (AG HPV der STIKO, 2018).

Daten zur Krankheitslast von HPV werden nicht routinemäßig erhoben. Da HPV-Infektionen teilweise symptomlos verlaufen und außerdem nicht meldepflichtig sind, hat das Robert Koch-Institut (RKI) in Kooperation mit der Berliner Charité in den Jahren 2010 – 2011 eine populationsbasierte Basisstudie durchgeführt, um künftige Auswirkungen der Impfung in Deutschland untersuchen zu können. Sechs Jahre nach dieser Basisstudie soll nun die Nachfolgestudie "HPV-Prävalenzstudie 2017/18" erstmals eine populationsbasierte Schätzung der HPV-Impfeffektivität sowie der Impfeffekte auf die HPV-Prävalenz und -Typenverteilung für Deutschland generieren. Ergebnisse der Studie werden noch erwartet (RKI, 2018).

Meistens heilen HPV-Infektionen nach bis zu zwei Jahren wieder aus. Hält die Infektion mit Hochrisiko-Typen der HPV mehrere Jahre oder sogar Jahrzehnte an, können sich Vorstufen unterschiedlicher Schweregrade (sog. CIN-Läsionen - *cervical intraepithelial neoplasia*) und letztlich ein invasives Zervixkarzinom entwickeln. Vorstufen zum Karzinom können sich dabei jedoch noch spontan zurückbilden (Horn et al., 2012). Die HPV-Typen 16 and 18 verursachen ca. 70 % der Zervixkarzinome 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 (Serano et al., 2012).

Je nach Krebserkrankung kann es sehr unterschiedlich sein, wie häufig eine HPV-Erkrankung als Ursache zugrunde gelegt werden kann. Grundsätzlich werden HPV-Hochrisikotypen für Karzinome der Mundhöhle, Tonsillen, des Pharynx, Larynx, Anus, Penis, der Vulva, Vagina und des Cervix uteri klassifiziert. Für die Abschätzung der HPV-assoziierten Fraktionen der verschiedenen Krebserkrankungen fasste das RKI HPV-Prävalenzen aus Metaanalysen und Querschnittstudien zusammen. So konnte der Nachweis von HPV in Karzinomen des Anus, Penis sowie Oropharynx bisher lediglich zu sehr unterschiedlich hohen HPV-Prävalenzen beschrieben werden. Insbesondere z.B. Penis- und Oropharynxkarzinome können demnach mit einer relativ großen Wahrscheinlichkeit trotz Impfung auftreten (AG HPV der STIKO, 2018):

- Für das Analkarzinom belegten Studien eine HPV-Prävalenz von 84,2 % und 87,6 %. Als Hochrisikotypen werden hier HPV 16 (ausreichende Evidenz) und HPV 18/33 (limitierte Evidenz) klassifiziert.
- Zum Peniskarzinom konnten HPV-Prävalenzraten zwischen 32,2 % und 46,7 % zusammengefasst werden.
- Die Datenlage zu Oropharynxkarzinomen zeigt HPV-Prävalenzen zwischen 22,3 % und 66,4 %. Als Hochrisikotypen für Penis- und Oropharynxkarzinome werden HPV 16 (ausreichende Evidenz) und HPV 18 (limitierte Evidenz) klassifiziert.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Zum Zeitpunkt der Zulassung von Gardasil® 9 war die HPV-Impfung in vielen Ländern zum Schutz vor HPV-Infektionen und -Erkrankungen bereits eingeführt, sodass klinische Studien zur Wirksamkeit von Gardasil® 9 gegen Placebo ethisch nicht vertretbar gewesen wären. Deshalb wurde die Wirksamkeit Gardasil® 9 in der klinischen Zulassungsstudie (NCT00543543) im Vergleich zum viervalenten HPV-Impfstoff beurteilt.

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 Corp.; NCT00543543, ClinicalTrials.gov, 2007).

In der Studie wurde insbesondere untersucht, bei wie vielen Frauen, denen Gardasil® 9 verabreicht wurde, eine Erkrankung (Wucherungen oder Karzinome) auf-

grund 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) erhielten. 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, CIN2) oder weniger ernste Erkrankungen wie hochgradige intraepitheliale Neoplasien der Vulva (VIN2 oder 3) sowie hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Vagina (VaIN2 oder 3), die mit den HPV-Typen 31, 33, 45, 52 und 58 (diese Typen sind nicht im viervalenten Impfstoff enthalten). In der Gesamtpopulation waren die Raten der hochgradigen Erkrankungen der Zervix, Vagina und Vulva mit 14 Fällen in 1.000 PJ 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 Corp.; 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 Corp.; 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 6/11/16/18 und Sicherheit (Sponsor: Merck Sharp & Dohme Corp.; 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

Corp.; NCT02114385). In diese Studie wurden insgesamt 500 junge Männer im Alter von 16 und 26 Jahren eingeschlossen. Immunogenität für die HPV-Typen 6/11/16/18 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 Corp.; 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 12 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 31/33/45/52/58 aus Gardasil® 9 (Garland et al., 2015). Diesen Ergebnissen liegt eine doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zugrunde (Sponsor: Merck Sharp & Dohme Corp.; NCT01047345).

Eine vom pU finanziell unterstützte übergreifende Analyse der Phase-III-Studien zum Sicherheitsprofil von Gardasil® 9 bei 12.650 Mädchen/Frauen und 3.225 Jungen/Männern zwischen neun und 26 Jahren zeigte, dass Gardasil® 9 insgesamt gut vertragen wurde und das Sicherheitsprofil mit dem des viervalenten Impfstoff vergleichbar ist. Nebenwirkungen an der Injektionsstelle wie Schmerz, Schwellung und Rötung traten etwas häufiger nach der Impfung mit Gardasil® 9 auf (Moreira et al., 2016).

Eine noch aktuellere und vom pU unabhängige Metaanalyse von Costa und Kollegen schloss drei der hier aufgeführten RCT's 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 Jahren 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 Männern auf HPV-assoziierte Erkrankungen, auch bezogen auf das beste Impfalter, umfassend zu beurteilen (CADTH, 2017).

Aus Studien zum viervalenten Gardasil® ist bekannt, dass sich die Wirkung des HPV-Impfstoffs in den Altersgruppen unterscheidet: Das Entstehen von Krebsvorstufen bei vergleichsweise älteren Frauen, die erst im Alter von 25 bis 45 Jahren geimpft werden, ist demnach geringer als bei jüngeren Frauen. Dies könnte auf einen früheren Kontakt mit HPV zurückzuführen sein. Insgesamt ist die Datenlage hierzu nicht eindeutig und lückenhaft, wohl aber zum Schutz von Mädchen und Frauen zwischen 15 und 26 Jahren. Es liegt Evidenz von hoher Qualität vor, dass das viervalente Gardasil® vor Vorstufen des Gebärmutterhalbskrebs schützt (Abryn et al., 2018). Obwohl im aktuellen Cochrane Review von Abryn und Kollegen (2018) nicht die neunvalente HPV-Impfung ausgewertet wurde (in Deutschland ist nur Gardasil® 9 auf dem Markt), zeigten die analysierten Studien zum viervalenten Impfstoff die Wirksamkeit gegen zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN2 oder 3). Am besten belegt ist die Wirksamkeit für Frauen in der Altersgruppe zwischen 15 bis 26 Jahren. Die Impfwirksamkeit ist bei denen am größten, die zuvor noch keine HPV-Infektion hatten. Der direkte Einfluss auf das Auftreten des Zervixkarzinoms muss anhand von Studien mit längeren Nachbeobachtungszeiten noch eindeutig belegt werden. Populationsbasierte Beobachtungsstudien deuten auf diesen Zusammenhang durch die geringeren Inzidenzen zervikaler Erkrankungen (Abryn et al., 2018).

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 Evidenzgrad). Es ist weitere Forschung erforderlich, um zu belegen, dass die HPV-Impfung das Risiko auf HPV-assoziierte Karzinome und die krebisbedingte Mortalität verringert (NKCH, 2015). In einer Substudie eines großen RCTs zum viervalenten Impfstoff an 602 Männern im Alter von 16 und 26, die Sex mit Männern haben, lag die Wirksamkeit gegen anale intraepitheliale Neoplasien unter HPV-naiven Männern bei 78 % und 50 % in der Gesamtpopulation (Giuliano et al., 2011).

Der Review von Harder und Kollegen (2018) analysierte Studien, die Daten von 5.294 Studienteilnehmern (Männern zwischen 12 und 76 Jahren) erfassten. In allen sieben Studien wurde der viervalente Impfstoff Gardasil® untersucht. Nur zwei der eingeschlossenen Studien schlossen HPV-naive Studienteilnehmer ein. Für hochgradige intraepitheliale Läsionen des Penis, anale, penile Karzinome oder solche im Kopf- und Halsbereich ist die Studienlage nicht aussagekräftig. Geben über der Studienlage bei Mädchen, ist die der Jungen deutlich begrenzter. Neben der Größe der HPV-Impfstudien existieren deutliche Unterschiede hinsichtlich der Validität der Ergebnisse und der Qualität der Evidenz der Studien. Für prämalige Läsionen des Zervix existieren robuste Daten dazu, dass die HPV-Impfung hochgradige Läsionen über einen Zeitraum von mehr als sechs Jahren verhindern kann. Die Evidenz für Jungen ist deutlich schwächer hinsichtlich prämaligener Läsionen. Evidenz zur Wirksamkeit der HPV Impfung bei Männern ist insbesondere zu oralen Infektionen noch sehr begrenzt (Harder et al., 2018).

Die vorliegenden Studien zur Impfung von Jungen und Männern schließen unverhältnismäßig kleinere Studienpopulationen ein als die zu Frauen. Daten zu klinischen Endpunkten fehlen bei den Studien zu Männern weitgehend. Es muss davon ausgegangen werden, dass die Datenlage für andere Zielgruppen, zum Beispiel auch ältere Frauen, unzureichend ist.

Nutzenbewertung der EMA

Die European Medicines Agency (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 prä-maligne 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 (a-t) 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 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).

Impfempfehlung der STIKO

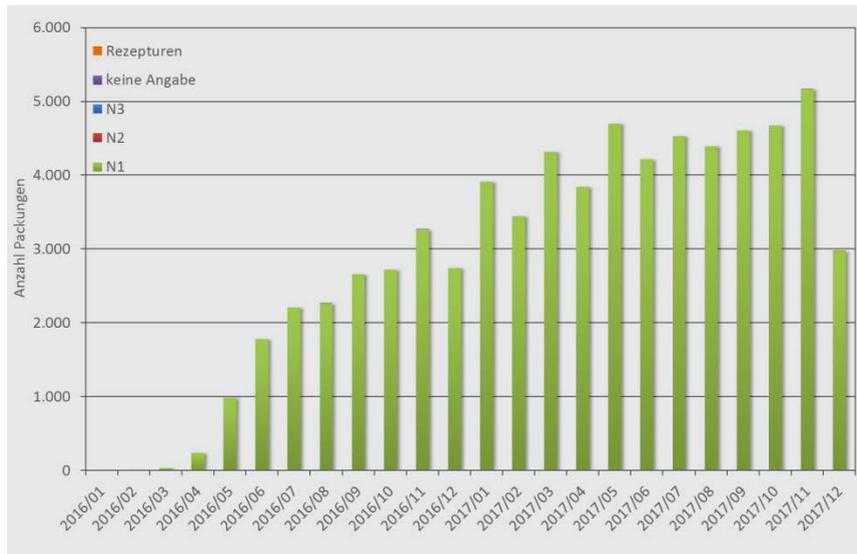
Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt die Impfung in zwei Dosen gegen HPV für Mädchen und Jungen im Alter von neun bis 14 Jahren vor dem ersten Sexualkontakt. Findet die erste HPV-Impfung nach dem 14. Lebensjahr statt, sind insgesamt drei Impfungen notwendig. Laut STIKO kann die Impfung bis zu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

Die Empfehlung der STIKO zur Impfung von Jungen ab neun Jahren (STIKO, 2017; AG HPV der STIKO, 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 der STIKO, 2018).

Versorgungsanalysen

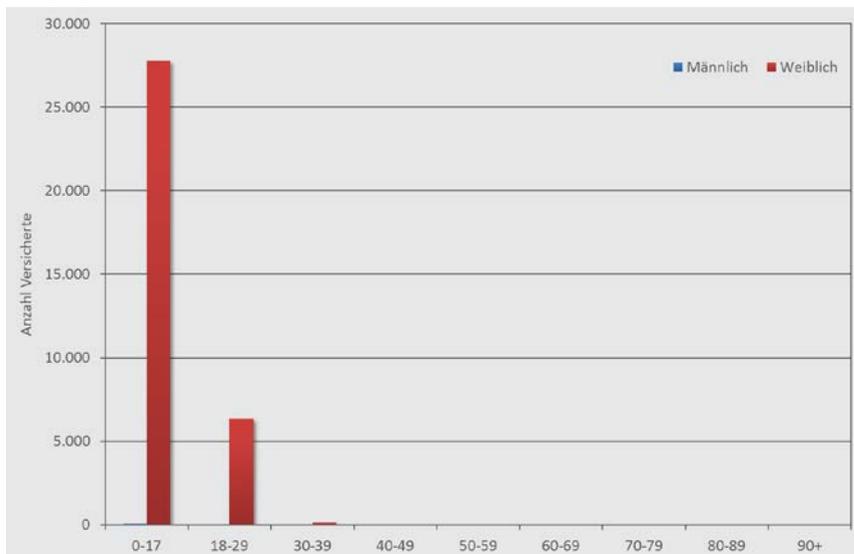
Im betrachteten Zeitraum wurden ausschließlich N1-Packungen verordnet. Seit der Markteinführung im April 2016 steigt die Anzahl an und erreicht im November 2017 mit rund 5.161 verordneten Packungen ein Maximum. Im Dezember 2017 geht die Anzahl verordneter Packungen auf rund 3.000 zurück (Abbildung 4.20).

Abbildung 4.20: Verordnete Packungen Gardasil® 9 je Monat nach Packungsgröße (2016 – 2017)



Entsprechend der Impfpfempfehlung ist der überwiegende Anteil der Versicherten mit mindestens einer verordneten Impfung weiblich und jünger als 17 Jahre alt (Abbildung 4.21). Es wird davon ausgegangen, dass ein Zusammenhang zwischen der Inanspruchnahme der J1-Untersuchung im Alter von 12 bis 14 Jahren und der Impfquote besteht (Laschet, 2019).

Abbildung 4.21: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Gardasil® 9 nach Alter und Geschlecht (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.
- AMB – Arzneimittelbrief (2007). Gardasil® und Cervarix®: Wie kann man den langfristigen Nutzen dieser Impfstoffe gegen humane Papillom-Viren beurteilen? *AMB* 41(92).
- Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL (2018). Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Syst Rev* 5: CD009069.
- a-t – arznei-telegramm (2018). STIKO empfiehlt HPV-Impfung für Jungen. *arznei-telegramm* 49: 67-68.
- 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.

- Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S, Guevara A, Mogensen O, Palefsky JM et al. (2015). Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine* 27;33(48):6892-901.
- 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. https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-gardasil-9_en.pdf, letzter Zugriff: 05.09.2019.
- 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.
- ClinicalTrials.gov (2007). Broad Spectrum HPV (Human Papillomavirus) Vaccine Study in 16- to 26-Year-Old Women (V503-001). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00543543?cond=NCT00543543&rank=1>, letzter Zugriff: 23.09.2019.
- 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. *J Immunol Res* 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.msd.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.). *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. *NEJM* 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.
- RKI – Robert Koch Institut (2018). HPV-Prävalenzstudie 2017/18. Stand: 26.03.2018.
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Forschungsprojekte/HPV-Praevalenzstudie/HPV_inhalt.html, letzter Zugriff: 21.01.2019.
- Serrano B, Alemany L, Tous S, Bruni L, Clifford GM, Weiss T et al. (2012). Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infect Agent Cancer* 7(38): 1-13.
- Schilling A, Parra MM, Gutierrez M, Restrepo J, Ucross 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, 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.
- 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.
- Vesikari T, Brodzski 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 (Fachinformation Nucala® (2019a).

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 (Corren et al., 2016; 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, 2019b).

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.	atd-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

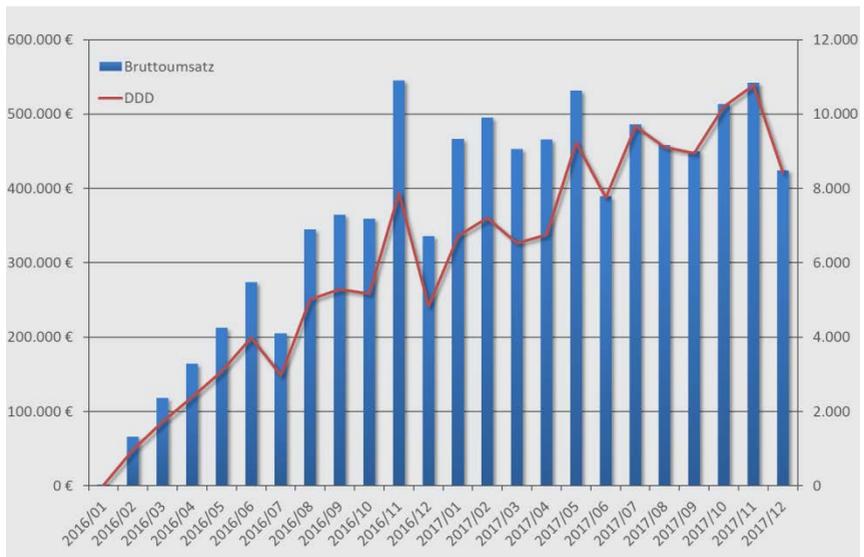
² Kinder

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



Wirkstoff und Pharmakologie

Mepolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität und Spezifität an Interleukin-5 (IL-5) bindet. IL-5 ist ein Zytokin aus der Untergruppe der Interleukine. Es liegt als Homodimer vor und besteht aus 115 Aminosäuren. Gebildet wird IL-5 von Typ 2 T-Helferzellen und Mastzellen, um unter anderem die Aktivität eosinophiler Granulozyten zu regulieren. Bei etwa 50 % der Patienten mit schwerem Asthma ist die Anzahl der Eosinophilen in Blut und Gewebe erhöht. Daher wird sie als Biomarker zur Phänotypisierung der Erkrankung diskutiert (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 (Fachinformation Nucala®, 2019b).

Zulassung und Präparat

Die Europäische Kommission genehmigte für den Wirkstoff Mepolizumab für zwei Anwendungsgebiete eine *Orphan designation* nach EU/3/04/213. Bereits 2004 stimmte der zuständige Ausschuss, *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP), für die Ausweisung als Arzneimittel für die Behandlung seltener Leiden zur Therapie des idiopathischen hypereosinophilen Syndroms (HES) (EMA, 2010). HES ist eine heterogene Gruppe von Krankheiten, die durch eine ausgeprägte und länger als sechs Monate andauernde Eosinophilie des peripheren Blutes charakterisiert sind. Zuverlässige Angaben zur Häufigkeit der Erkrankung liegen nicht vor (orphanet, 2019b). Der COMP bezog sich im Bewertungsverfahren auf Hochrechnungen ausgehend von Daten weniger europäischer Staaten, die eine Häufigkeit von etwa 0,15 je 10.000 schätzen (EMA, 2010). Der pU beantragte daraufhin die Zulassung für Bosotaria® für die Behandlung erwachsener Patienten mit HES. Nach Einschätzung des CHMP waren die vorgelegten Studienergebnisse nicht ausreichend. Der pU zog anschließend seinen Zulassungsantrag zurück (EMEA, 2009). 2013 gewährte die EC Mepolizumab den *orphan*-Status für die Behandlung der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) (EMA, 2013). Dabei handelt es sich um eine systemische Vaskulitis kleinerer bis mittlerer Gefäße. Bei betroffenen Patienten liegen häufig Asthma, transiente Lungeninfiltrate und Hypereosinophilie vor. Die Prävalenz der früher auch als Churg-Strauss-Syndrom bezeichneten Erkrankung liegt in Europa bei 1/100.000 (orphanet, 2019a). Im Dezember 2017 erhielt Mepolizumab von der FDA die Zulassung für EGPA, bei der EMA liegt bis dato kein Zulassungsantrag vor (FDA, 2018).

Die Zulassung von Mepolizumab (Nucala®) für die Zusatzbehandlung von erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma erteilte die Europäische Kommission am 2. Dezember 2015 (EMA, 2015). Im November 2015

hatte bereits die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA für den Markteintritt von Mepolizumab gestimmt. Die FDA genehmigte die Anwendung auch bei jugendlichen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma ab zwölf Jahren (FDA 2015). Im August 2018 erweiterte die Europäische Kommission die Zulassung auf Kinder ab sechs Jahre und Jugendliche (EMA, 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 (Fachinformation Nucala®, 2019b). Im August 2019 genehmigte die Europäische Kommission zwei weitere Darreichungsformen, als Fertigipen und Fertigspritze mit 100 mg Mepolizumab. Nach angemessener Schulung können die Patienten selbstständig die Applikation in Bauch oder Oberschenkel vornehmen. Betreuende Personen dürfen Mepolizumab auch in den Oberarm injizieren (Fachinformation Nucala®, 2019a). Für Kinder und Jugendliche bis elf Jahren ist die fachärztliche Überwachung weiterhin zwingend. Für diese Patientengruppe steht ausschließlich das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung mit 100 mg Mepolizumab zur Verfügung. Somit bleibt die Problematik des erheblichen Verwurfs bestehen.

Informationen zum Indikationsgebiet

Die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) definiert Asthma als „eine heterogene, multifaktorielle, meist chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege, die meist durch eine bronchiale Hyperreagibilität und/oder eine variable Atemwegsobstruktion charakterisiert ist und sich klinisch durch respiratorische Symptome (Luftnot, Brustenge, Giemen, Husten) wechselnder Intensität und Häufigkeit äußern kann.“ (AWMF, 2018). Für die Erkrankung charakteristisch sind Luftnot in unterschiedlicher Häufigkeit und Intensität, bronchiale Hyperreagibilität und eine chronische Entzündung der Atemwege, die zu strukturellen Umbauprozessen des Lungengewebes führt. Die zellulären und funktionellen Veränderungen betreffen Schleimhäute (Epithel und Subepithel), Blutgefäße, glatte Muskulatur, Innervierung und immunologische Komponenten. Phasen einer progredienten Zunahme der Asthma-Symptome und/oder Abnahme der Lungenfunktion, die über das für den Patienten übliche Maß an Variabilität hinausgehen und einer Anpassung der Therapie über mehrere Tage bedürfen, werden als Asthma-Exazerbationen bezeichnet. Der Begriff Exazerbation wird synonym für „akutes Asthma“ verwendet und schließt den Terminus „Asthmaanfall“ ein. Je nach Systematik können ver-

schiedene Asthmaformen unterschieden werden. Anhand diagnostischer Kriterien wie Kombination von Atembeschwerden, variabler Atemwegsobstruktion, Atemwegsüberempfindlichkeit und entzündlichen Schleimhautveränderungen ergeben sich Endotypen mit einem definierten Pathomechanismus. Davon abzugrenzen sind Phänotypen, die klinische (z. B. das Vorliegen von Allergien) und laborchemische (z. B. erhöhte Eosinophilenanzahl) Ausprägungen der Erkrankung berücksichtigen. Die Autoren der Leitlinien weisen darauf hin, dass die Phänotypisierung nur sinnvoll ist, wenn sich daraus Unterschiede im Krankheitsverlauf oder Konsequenzen für die Therapie ergeben. Ein wichtiger Phänotyp ist das allergische Asthma, das auch als extrinsisches Asthma bezeichnet wird. Bei Patienten mit extrinsischem Asthma liegen der Nachweis von Sensibilisierungen gegen Allergene sowie der Bezug der Asthma-Beschwerden zum Allergen vor. Patienten, deren Asthma-Symptome nicht mit einer Allergie in Verbindung gebracht werden können, weisen ein nichtallergisches bzw. intrinsisches Asthma auf. Bei den Erwachsenen beträgt ihr Anteil etwa 30 bis 50 %. Ausgehend von der Eosinophilenzahl wird eosinophiles und nichteosinophiles Asthma unterschieden. Gegenstand fachlicher Diskurse ist der Grenzwert, ab dem eine Blut-Eosinophilie vorliegt. Bei einem Grenzwert von 300 Eosinophilen/ μl Blut liegt bei der Mehrheit der Patienten ein nichteosinophiles Asthma vor. Bedeutsam wird eingestuft, dass sich Patienten mit eosinophilem und nichteosinophilem Asthma in ihrem Ansprechen auf inhalative Corticosteroide (ICS) deutlich unterscheiden (AWMF, 2018; AWMF, 2017; GINA, 2019). Die 12-Monatsprävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen beträgt in Deutschland etwa 6 %, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer (7,1 % vs. 5,4 %) (Steppuhn et al., 2017). Ergebnisse der "Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland" (KiGGS Welle 2) ergaben unter den 3- bis 17-Jährigen eine 12-Monatsprävalenz von 4 %. Anders als bei den Erwachsenen ist unter Kindern und Jugendlichen der Anteil der Jungen mit Asthma größer als bei den Mädchen (5,0 % vs. 3,0 %) (Kurth, 2018).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Hauptevidenz im ersten Zulassungsverfahren für die Zusatztherapie Erwachsener mit eosinophilem refraktärem Asthma war die multizentrische, doppelblinde, 1:1:1:1-randomisierte, placebokontrollierte Phase-IIb/IIIa-Studie DREAM (Sponsor: pU, NCT01000506). Die Studie untersuchte den Effekt von Mepolizumab auf die Häufigkeit von Exazerbationen bei Patienten ab zwölf Jahren und diente auch 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: pU, NCT01691521) 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: pU, 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], $p = 0,08$). Von besonderer Bedeutung für die Bewertung der Effekte war die OCS-Reduktion. Unter Mepolizumab konnten 54 % der Patienten die OCS-Dosis auf höchstens 5 mg täglich reduzieren, unter Placebo gelang das nur 32 % der Teilnehmer. Insbesondere Cortison-Dosen oberhalb der relativen Cushing-Schwelle von 7,5 mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag gehen mit erheblichen gesundheitlichen Risiken einher. Die Reduktion der OCS ist daher ein relevanter Parameter, dem eine bessere Langzeitverträglichkeit zugesprochen wird (EMA, 2015; AWMF, 2017; GINA, 2019). 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 (*Serious Adverse Events*, SAE) war bei Patienten, die 100 mg s.c. Mepolizumab erhielten, mit 6 % geringer als unter Placebo mit 15 %. Daten zur Langzeitbehandlung mit Mepolizumab wurden in der multizentrischen, offenen Phase IIIb-Studie COSMOS über 52 Wochen erhoben. Die gemeinsame Nachbeobachtungsstudie von MENSA und SIRIUS, die 651 Patienten ohne klinisch signifikante Verschlechterung des Gesundheitszustandes einschloss (Lugogo et al., 2016). Bei 86 % der Patienten traten AE auf, dabei wurden am häufigsten Nasopharyngitis (30 %), Infektionen der oberen Atemwege (16 %) und eine Verschlechterung des Asthmas (14 %) beobachtet.

Insgesamt wurden 19 % der AE auf die Behandlung zurückgeführt. Die häufigsten SAE waren eine Verschlechterung des Asthmas (6 %), Lungenentzündung (< 1 %) und Vorhofflimmern (< 1 %).

Signifikante und klinisch relevante Ergebnisse zur HrQoL beschrieben Chupp und Kollegen für die MUSCA-Studie und Ortega und Kollegen für die MENSA-Studie. Die Auswertung des validierten Fragebogens SGRQ zeigte eine relevante Verbesserung von -7,7 Punkten in MUSCA und -7 Punkten MENZA. Signifikante Unterschiede ergaben auch die Auswertungen des ACQ-Fragebogens, jedoch nicht in klinisch relevantem Ausmaß. Der SGRQ ist weiter gefasst als der ACQ. Er beinhaltet 50 Items aus den drei Domänen Aktivität, Symptome und psycho-soziale Auswirkungen. Der ACQ besteht aus fünf bis sieben Items zu Asthmasymptomen und Atemwegsobstruktion. Farne und Kollegen (2017) vermuten daher einen ausgeprägten Effekt von Mepolizumab auf die Aspekte Aktivitäts- und psychosoziale Aspekte.

In den deutschen Leitlinien ist Mepolizumab als Option für erwachsene Patienten mit therapieresistentem Asthma aufgenommen worden. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Überprüfung der Diagnose und die Optimierung der Medikation von zentraler Bedeutung sind (AWMF, 2018; AWMF, 2017). Häufig handelt es sich um multimorbide Patienten, deren Begleiterkrankungen ebenfalls berücksichtigt werden müssen (Israel & Reddel, 2017). Heaney und Kollegen (2013) zufolge würden etwa die Hälfte der Diagnosen von schwerem refraktärem Asthma nach wiederholter, kritischer Prüfung revidiert. Die NVL weist zudem darauf hin, dass Raucher in den Zulassungsstudien nicht berücksichtigt wurden. Aufgrund der fehlenden Evidenz wird Mepolizumab für diese Patientengruppe nicht empfohlen.

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 Patientenpopulation 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: pU, 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 ICS und mindestens eine weitere Kontrollmedikation (Chupp et al., 2017). Primärer Endpunkt der Studie war der Effekt auf die HRQoL, der mittels 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: pU, 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 zwölf 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 %, ein ähnliches Ausmaß wie in der Placebo-Gruppe. Die Studie 200363 war nicht dazu 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.

Omalizumab ist ein weiterer monoklonaler Antikörper, der sowohl für Kinder als auch Erwachsene mit schwerem Asthma Gegenstand der Leitlinienempfehlungen ist (AWMF, 2018). Der Wirkstoff adressiert einen anderen Asthma-Phänotyp als Mepolizumab, nämlich allergisches Asthma. Derzeit ungeklärt ist, inwieweit sich die Zielgruppen von Omalizumab und Mepolizumab überschneiden. Das erschwert die Beurteilung des Stellenwertes von Mepolizumab. Derzeit plant die belgische Universitätsklinik Saint Luc eine Phase-4-Studie mit etwa 100 Teilnehmern, um Ansprechraten und Effekte von Omalizumab und Mepolizumab zu vergleichen (PREDICTUMAB, NCT03476109) (ClinicalTrials.gov, 2019).

Mit Benralizumab und Reslizumab stehen zwei weitere IL-5-Antikörper zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerem Asthma zur Verfügung. *Head-to-Head*-Vergleiche mit Mepolizumab liegen jedoch nicht vor. In einer systematischen

Übersichtsarbeit postulieren Farne und Kollegen für Mepolizumab und Reslizumab IL-5-Patienten den größten Effekt auf die Exazerbationsrate.

Eine weitere kontrollierte, randomisierte Phase III-Studie (Sponsor: pU, NCT01463644) untersuchte, ob sich Mepolizumab bei Patienten mit COPD auf die Eosinophilenzahl auswirkt. In die sechsmonatige Studie wurden erwachsene Patienten einbezogen, die bedingt durch Rauchen eine Bronchitis entwickelt hatten. Im Ergebnis sank unter Mepolizumab die Konzentration der Eosinophilen in Blut und Sputum, jedoch ohne Auswirkung auf morbiditätsbezogene Endpunkte (Dasgupta et al., 2017). An der METREX-Studie (Sponsor: pU, NCT02105948) nahmen 837 COPD-Patienten teil, die mit ICS, LABA plus LAMA Exazerbationen erlitten. Primärer Endpunkt der multizentrischen, 1:1-randomisierten, placebo-kontrollierten Studie war die Exazerbationsrate. Die Patienten erhielten alle vier Wochen 100 mg Mepolizumab oder Placebo. Im Ergebnis sank die Rate moderater bis schwerer Exazerbationen bei Patienten mit hoher Eosinophilenzahl von mindestens 150 Zellen/ μ l oder 300 Zellen/ μ l Blut innerhalb der letzten zwölf Monate (RR: 0,82 [0,68; 0,98], $p=0,04$) (Pavord et al., 2017). Eine weitere multizentrische, 1:1:1-randomisierte, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, METREO (Sponsor: pU, NCT02105961), untersuchte ebenfalls die Effekte von Mepolizumab auf die Exazerbationsrate von Patienten mit ausschließlich eosinophiler COPD. Die Studie verglich zwei Dosierungen 100 mg und 300 mg Mepolizumab alle vier Wochen mit Placebo. Die Resultate waren statistisch nicht signifikant (Pavord et al., 2017). METREX und METREO wurden 2018 vom pU im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Mepolizumab als *Add-on*-Therapeutikum bei eosinophiler COPD bei der FDA vorgelegt. Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde lehnte den Antrag aufgrund der ungenügenden Daten ab (FDA, 2018).

Leitlinienempfehlungen

Im September 2018 wurde die dritte Auflage der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) Asthma publiziert, die im Rahmen einer interdisziplinären Zusammenarbeit verschiedener Fachrichtungen und Verbände ausgearbeitet wurde. Herausgeber sind die Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Die Autoren sehen die Indikation monoklonaler Antikörper für Patienten, die trotz optimierter Therapie innerhalb von drei Monaten keine ausreichende Therapiekontrolle erreichen konnten. Die medikamentösen Maßnahmen umfassen eine intensivierte inhalative Kombinationstherapie aus ICS, LABA und LAMA (Tiotropium). Patienten dieses Kollektivs weisen schweres Asthma auf und sollten zwingend von einem pneumologischen Facharzt behandelt werden. Ein Therapieversuch mit IL-5-Antikörpern sollte als *Add-on*-Therapie für mindestens vier Monate bei Patienten mit Asthma der Stufe 5 durchgeführt werden. Die Patienten soll-

ten zum einen ein schweres eosinophiles Asthma aufweisen und eine Konzentration von mehr als 300 Eosinophilen pro Mikroliter Blut. Der Eosinophilen-Nachweis sollte zweimalig in den vergangenen zwei Jahren außerhalb von Exazerbationen vorliegen. Denn das Eskalationsmanagement für Exazerbationen umfasst auch die Therapie mit OCS, die sich auf die Eosinophilenzahl auswirken können. Die Wirksamkeit der Therapie mit monoklonalen Antikörpern soll nach vier und zwölf Monaten, dann in jährlichem Abstand evaluiert werden. Die Autoren weisen darauf hin, dass keine Evidenz für die Verordnung monoklonaler Antikörper für aktive Raucher und Patienten mit COPD vorliegt. Somit bestünde für diese Patienten keine Indikation für eine zielgerichtete Antikörper-Therapie (AWMF, 2018). Der Wirkstoff Mepolizumab wird nicht explizit empfohlen, sondern wie Benralizumab und Reslizumab als Vertreter der IL-5-Antikörper aufgeführt. Auch bei Kindern mit schwerem Asthma werden monoklonale Antikörper als Zusatztherapie empfohlen, wenn die etablierten Strategien ausgeschöpft sind. Die Empfehlung bezieht sich auf Kinder ab sechs Jahren mit Asthma der Stufe 6. Analog zu erwachsenen Patienten sollen von einem pädiatrischen Pneumologen betreut werden. Die NVL berücksichtigt aktuell nur den IgE-Antikörper Omalizumab, der für die Behandlung von Kindern ab sechs Jahren mit schwerem IgE-vermitteltem allergischem Asthma zugelassen ist. Mepolizumab ist der einzige IL-5-Antikörper, der zulassungsgemäß auch bei Kindern angewendet wird. Ebenfalls gültig ist die 2017 veröffentlichte S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Deutschen Atemwegsliga e.V. unter Beteiligung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. und der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. Die Empfehlungen zur Indikation von monoklonalen Antikörpern stimmen im Wesentlichen mit der NVL überein (AWMF, 2017). Im Gegensatz zu den deutschen Leitlinien beziehen internationale Leitlinien explizit die Exazerbationsrate als Kriterium für IL-5-Antikörper ein (GINA, 2019). Die Empfehlungen des *National Institute for Health and Care Excellence* zur Therapieentscheidung für Mepolizumab berücksichtigen insbesondere die Patientencharakteristika der klinischen Studien. Neben der Eosinophilen-Konzentration von mindestens 300 je Mikroliter Blut und der intensivierten inhalativen Therapie sollten die Patienten innerhalb der letzten zwölf Monate mindestens vier Exazerbationen erlitten haben, die eine Therapie mit OCS erforderten. Auch für Patienten, die in den letzten sechs Monaten mindestens 5 mg Prednisolon-Äquivalente täglich einnehmen mussten, kommt eine Therapie mit Mepolizumab infrage (NICE, 2017).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Am 21. Juli 2016 trat der erste Beschluss zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für die Anwendung bei Erwachsenen mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma inkraft (G-BA, 2016a). Als zVT war eine patientenindividuelle Therapie- eskalation mit mittel- bis hochdosierten ICS und LABA definiert. Die zusätzliche Behandlung mit Tiotropium oder mit möglichst niedrig dosierten OCS auch in Kombination mit Omalizumab war optional. Die Bewertung erfolgte für zwei Patientengruppen, die anhand der Anwendung von OCS differenziert wurden. Zum einen waren dies Patienten, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit OCS behandelt wurden und zum anderen Patienten, die darüber hinaus regelmäßig OCS einnahmen. Der pU zog für einen direkten Vergleich die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studien MENSA und SIRIUS heran. Die multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie MENSA untersuchte die Effekte von 75 mg i.v. und 100 mg s.c. Mepolizumab im Vergleich zu Placebo bei Patienten ab zwölf Jahren. Für die Bewertung wurde eine der Zulassung entsprechende relevante Population von Patienten ab 18 Jahren mit der zugelassenen Dosierung von 100 mg berücksichtigt. Aufgrund von Zweifel an der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Versorgungsrealität war die Studie MENSA ungeeignet. Das Studienprotokoll schloss die Behandlung mit Omalizumab und Tiotropium aus, das zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht für die Indikation Asthma zugelassen war. Auch war unklar, ob die ICS-Therapie bei sämtlichen Patienten ausgeschöpft wurde. Daten zum individuellen ICS-Status der Teilnehmer wurden nicht vorgelegt. Ferner bezweifelte der G-BA die leitliniengerechte Anwendung von OCS als *Add-on*-Medikation bei Patienten der GINA-Therapiestufe 5. Das Studienprotokoll schloss die Therapie mit OCS über die Behandlung im Rahmen einer Exazerbation (maximal 10 Tage) hinaus aus. Es besteht daher die Unsicherheit, dass Patienten, die zu Studienbeginn keine OCS einnahmen (73 % im Mepolizumab-Arm und 76 % im Kontrollarm) nicht adäquat behandelt wurden. Die multizentrische, randomisierte und doppelblinde Studie SIRIUS untersuchte die OCS-Dosisreduktion von Patienten ab zwölf Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die entweder 100 mg s.c. Mepolizumab oder Placebo s.c. (jeweils zusätzlich zu einer Therapie mit ICS, LABA sowie OCS) während einer 24-wöchigen Behandlungsdauer erhielten. Der G-BA selektierte für die Bewertung eine relevante Teilpopulation erwachsener Studienteilnehmer. Untersucht wurden nur Patienten mit OCS-Zusatzmedikation, Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit OCS behandelt werden, wurden in der Studie SIRIUS nicht untersucht. Der G-BA identifizierte einen relevanten Vorteil zugunsten von Mepolizumab hinsichtlich der Kategorie Morbidität. Die Jahresrate der Exazerbationen sank innerhalb des 24-monatigen Behandlungszeitraums im Mepolizumab-Arm von 3,3 auf 1,41 und im Kontrollarm von 2,8 auf

2,14. Die Gesamtraten der Exazerbationen zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo (RR: 0,60, 95%- KI [0,44; 0,84]; $p = 0,002$). Ziel von SIRIUS war die Dosisreduktion von OCS unter Berücksichtigung der Asthma-Symptomatik, sodass die Ergebnisse zu klinisch signifikanten Exazerbationen nicht im Bewertungsverfahren berücksichtigt wurden. Die Auswertung der Ergebnisse zeigt, dass unter Mepolizumab signifikant mehr Teilnehmer die OCS-Dosis auf maximal 5 mg/Tag reduzierten als unter Placebo (RR 1,71, KI [1,13; 2,58], $p = 0,008$). Für den Endpunkt „OCS-Reduktion auf 0 mg/Tag“ lag kein Unterschied vor. Bezüglich der Endpunktkategorien HRQoL, Nebenwirkungen und Mortalität zeigten sich keine relevanten Vorteile für Mepolizumab gegenüber Placebo. Der pU führte zusätzlich einen indirekten Vergleich durch, der vom G-BA nicht berücksichtigt wurde. Einbezogen wurden dabei die Zulassungsstudie von Mepolizumab MENSA, zwei Placebo-kontrollierte Studien mit Omalizumab, INNOVATE und Chanex 2010, und eine Sensitivitätsanalyse von EXTRA. Als Brückenkompator diente Placebo. Die Antikörper Omalizumab und Mepolizumab unterscheiden sich in ihren Anwendungsgebieten: Omalizumab wird bei IgE-vermitteltem schwerem persistierendem allergischem Asthma eingesetzt, Mepolizumab bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma. Die vorgelegte Analyse erlaubte keine Rückschlüsse, welcher Anteil der Patienten für eine Behandlung mit Mepolizumab infrage kommen würde. Ausgehend von den Ergebnissen der Studie IDEAL wird der Anteil der Patienten auf etwa ein Drittel geschätzt, nach Ansicht des G-BA zu klein, um den Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber Omalizumab adäquat einschätzen zu können (G-BA, 2016b).

Es wird angenommen, dass die Reduktion der OCS unter die „*Cushing*-Schwelle“ ein günstigeres Risikoprofil bedingt. Der G-BA erkannte daher trotz Aussageunsicherheiten, bedingt durch die teils unklare Umsetzung der zVT, einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für Patienten, die OCS als regelmäßige Zusatztherapie erhalten. Für Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen akuter Exazerbationen mit OCS behandelt werden, ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**. Der G-BA räumte dem pU die Möglichkeit ein, geeignete Studien, die die aktuelle Versorgungssituation besser berücksichtigen, vorzulegen und befristete daher den Beschluss auf eine Geltungsdauer von drei Jahren (G-BA, 2016b). Am 6. Dezember 2018 hob der G-BA die Befristung auf und verwies auf aktuelle Entwicklungen zu Therapieoptionen und Empfehlungen im Anwendungsgebiet (G-BA, 2018).

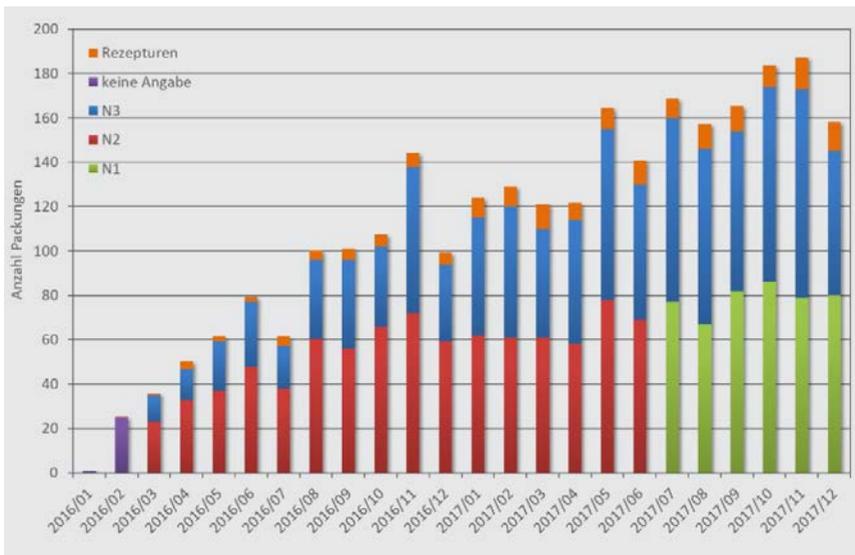
Nach der Erweiterung des Anwendungsgebietes von Mepolizumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von sechs bis zum vollendeten 18. Lebensjahr am 27. August 2018 wurde ein weiteres Nutzenbewertungsverfahren eingeleitet (G-BA, 2019a). Der pU legte die Daten relevanter Teilpopulationen aus den vergleichenden Stu-

dien MENSA (n = 16), MUSCA (n = 9) und SIRIUS (n = 2) sowie den einarmigen Studien 200363 (n = 16), COSMOS, COSMEX und OSMO (n = 2) vor. Wie MENSA ist auch MUSCA eine placebokontrollierte, 1:1-randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie, die Patienten ab zwölf Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma einschloss, die alle vier Wochen 100 mg Mepolizumab s.c. erhielten. Gemäß Studienprotokoll erhielten die Patienten hoch dosierte ICS und mindestens eine weitere Kontrollmedikation. Bei COSMOS handelt es sich um eine gemeinsame Nachbeobachtungsstudie von MENSA und SIRIUS, die 651 Patienten ohne klinisch signifikante Verschlechterung des Gesundheitszustandes und keine SAE in Zusammenhang mit der Studienmedikation aufwiesen. Die Behandlungszeit mit Mepolizumab betrug 48 Wochen. Die Studie COSMEX bildet die *Follow-up*-Studie zu COSMOS, die 339 Patienten mit lebensbedrohlichem oder schwer beeinträchtigendem Asthma einschloss. Die Behandlungsdauer mit Mepolizumab betrug 172 Wochen. In der offenen, einarmigen Studie OSMO wurden 145 Patienten ab zwölf Jahren mit schwerem eosinophilem Asthma über einen Zeitraum von 32 Wochen mit Mepolizumab behandelt, die auf Omalizumab nicht genügend angesprochen hatten. Bei der Studie 200363 handelt es sich um eine einarmige, offene Phase-II-Studie mit Mepolizumab, die ausschließlich Kinder mit schwerem eosinophilem Asthma im Alter von sechs bis elf Jahren adressierte. Die Kinder erhielten zu Studienbeginn mittel- oder hochdosierten ICS und mindestens eine Begleitmedikation. Die Studie zielte jedoch nicht auf einen Wirksamkeitsvergleich, sondern fokussierte pharmakokinetische und pharmakodynamische Aspekte sowie die Verträglichkeit von Mepolizumab. Vor dem Hintergrund der geringen Zahl von Kindern in den vergleichenden Studien MENSA, MUSCA und SIRIUS diskutierte der G-BA den vom pU angestrebten Evidenztransfer ausgehend von den Ergebnissen bei erwachsenen Patienten. Problematisch sah der G-BA die Umsetzung der leitliniengerechten Therapie innerhalb der Studienpopulation. Omalizumab war weder als Begleitmedikation noch zur Therapieeskalation und in MENSA, SIRIUS und MUSCA keine Anpassung der zu Studienbeginn bestehenden Erhaltungstherapie mit OCS erlaubt. Zudem erhielten die Kinder in SIRIUS regelmäßig OCS, was nach aktuellen Empfehlungen vor dem Hintergrund von Nebenwirkungen eine nachrangige Therapiealternative darstellt. Auch hinsichtlich der Vergleichbarkeit beider Populationen bestanden Zweifel. Bei erwachsenen Patienten liegt mehrheitlich ein eosinophiles nicht-allergisches Asthma vor, bei Kindern überwiegend das allergische, IgE-vermittelte Asthma, welches in Zusammenhang mit einer Erhöhung der Eosinophilen auftreten kann. Es wird daher angenommen, dass der Anteil von Patienten, für die eine Therapie mit Omalizumab infrage kommt, größer ist als bei Erwachsenen. Abschließend stufte der G-BA die vorgelegten Daten als ungeeignet ein und sah **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** (G-BA, 2019b).

Versorgungsanalysen

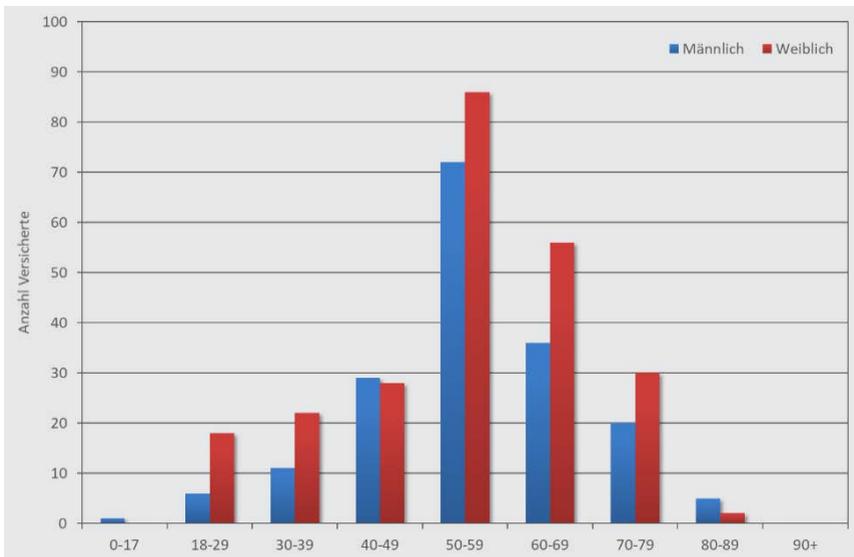
Zum Markteintritt im Februar 2016 listete die Anlage 1 der Packungsgrößenverordnung keine wirkstoffbezogenen Messzahlen für Mepolizumab, sodass die Eingruppierung nach Gruppenmesszahlen vorgenommen wurde. Beide Packungsgrößen des Fertigarzneimittels lagen unterhalb der Gruppenmesszahl und erhielten daher keine Normierung. Im Februar 2016 trat die geänderte Anlage 1 in Kraft, die die Packung mit einer Ampulle als N2 und die Packung mit drei Ampullen Mepolizumab zu 100 mg als N3 einstuft (DIMDI, 2016). Im Mai 2017 korrigierte das Deutsche Institut für Dokumentation und Information und ordnete der Stückzahl 1 die Messzahl N1 zu (DIMDI, 2017). Daher ist die Fertigarzneimittelpackung mit einer Ampulle ab Juli 2017 in der Grafik als N1 gekennzeichnet. Über den dargestellten Verordnungszeitraum ist das Verhältnis von N3 zu N1/N2 überwiegend konstant. Tendenziell nehmen die monatlichen Verordnungsvolumina zu.

Abbildung 4.23: Verordnete Packungen Mepolizumab je Monat nach Packungsgröße (2016 – 2017)



Die größte Gruppe der Versicherten, die Mepolizumab im dargestellten Versorgungszeitraum erhielten, sind die 50- bis 59-Jährigen. Auffällig ist, dass der Anteil der Versicherten mit Mepolizumab-Therapie in späteren Lebensdekaden höher ist. Mit höherem Lebensalter geht jedoch nicht unbedingt ein höheres Risiko für eine Asthma-Erkrankung einher (Steppuhn et al., 2017). Im ausgewerteten Zeitraum lag noch keine Zulassung für die Behandlung von Kindern vor, weshalb abgesehen von einem Einzelfall keine weiteren Verordnungen in der Altersgruppe 0 bis 17 Jahre vorliegen. In fast allen Altersgruppen erhielten im Verhältnis mehr Frauen als Männer Mepolizumab. Diese Tendenz belegen auch epidemiologische Daten zur Prävalenz des Asthma bronchiale.

Abbildung 4.24: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Mepolizumab nach Alter und Geschlecht (2017)



Quellen

- AMB – Der Arzneimittelbrief (2019). Aktualisierte Nationale Versorgungsleitlinie Asthma veröffentlicht. AMB 53 (1).
- at – arznei-telegramm (2016). Neu auf dem Markt: Mepolizumab (Nucala®) bei schwerem refraktären eosinophilen Asthma. arznei-telegramm 47(34).
- atd – arznei-telegramm Datenbank (2019). Arzneimitteldatenbank Wirkstoff: Mepolizumab. Bewertung. 2019. <https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?&knr=&art=mono&number=ADBG&ord=uaw>, letzter Zugriff: 27.02.2019.
- AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2018). Nationale Versorgungsleitlinie Asthma. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-002l_S3_Asthma_2018-09.pdf, letzter Zugriff: 11.07.2019.
- AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2017). Nationale Versorgungsleitlinie Asthma – Langfassung, 3. Auflage. Version 1. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-002l_S3_Asthma_2018-09.pdf, letzter Zugriff: 03.09.2019.
- Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Praza CM, Keene O, Yancey M et al. (2014). Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *NEJM* 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. *Lancet Respir Med* 5(5).
- ClinicalTrials.gov (2018). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mepolizumab Administered Subcutaneously in Children. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02377427>, letzter Zugriff: 11.04.2019.
- ClinicalTrials.gov (2019). Study of Magnitude and Prediction of Response to Omalizumab and Mepolizumab in Adult Severe Asthma. (PREDICTUMAB). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03476109?intr=Mepolizumab&rank=19>, letzter Zugriff: 21.08.2019.
- 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): 799-810.
- Dasgupta A, Kjarsgaard M, Capaldi D, Radford K, Aleman F, Boylan C, et al. (2017). A pilot randomised clinical trial of mepolizumab in COPD with eosinophilic bronchitis. *Eur Respir J* 49 (3): 1602486.
- DIMDI Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2016). Packungsgrößenverordnung Anlage 1. Übersicht Messzahlen. https://www.dimdi.de/dynamic/_downloads/Arzneimittel/packungsgroessen/anlage1/packungsgroessen-anlage-1-20160121.pdf, letzter Zugriff: 03.09.2019.
- DIMDI Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2017). Änderungsdatei zur Anlage 1. Übersicht der Messzahlen. https://www.dimdi.de/dynamic/_downloads/Arzneimittel/packungsgroessen/aenderungdateien/packungsgroessen-anlage-1-aenderungdatei-201701.pdf, letzter Zugriff: 03.09.2019.
- EMA European Medicines Agency (2010). Public summary of opinion on orphan designation. Mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndrome. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/04/213-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-mepolizumab-treatment-hypereosinophilic_en.pdf, letzter Zugriff: 21.08.2019.
- EMA European Medicines Agency (2013). Public summary of opinion on orphan designation. Mepolizumab for the treatment of Churg-Strauss syndrome. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/13/1116-public-summary-opinion-orphan-designation-mepolizumab-treatment-churg-strauss-syndrome_en.pdf, letzter Zugriff: 21.08.2019.

- 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.
- EMA – European Medicines Agency (2009). Withdrawal Assessment Report for Bosatratia.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-bosatria_en.pdf, letzter Zugriff: 21.08.2019.
- Fachinformation Nucala® (2019a). 100 mg Injektionslösung im Fertigpigen. 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. GSK.
www.fachinfo.de, letzter Zugriff: 21.08.2019.
- Fachinformation Nucala® (2019b). 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. GSK. www.fachinfo.de, letzter Zugriff: 21.08.2019.
- Fajt ML, Wenzel SE (2017). Development of New Therapies for Severe Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 9(1): 3-14.
- Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ (2017). Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 9: CD010834
- 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.
- FDA – Food and Drug Administration (2018). Pulmonary-Allergy Advisory Committee Meeting. sBLA 125526: Mepolizumab for the add-on treatment to inhaled corticosteroid-based maintenance treatment for the reduction of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) guided by blood eosinophil counts.
<https://www.fda.gov/media/114447/download>, letzter Zugriff: 03.09.2019.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2017). Neue Arzneimittel 2016. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). *Arzneiordnungs-Report 2017*. Berlin, Heidelberg: Springer: 55-135.
- 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 Beschluss 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 (2018). Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Mepolizumab. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5461/2018-12-06_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-211_TrG.pdf, letzter Zugriff: 21.08.2019.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2019a). Beschluss des es 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: 21.08.2019.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2019b). Tragende Gründe zum Beschluss des 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/40-268-5651/2019-03-22_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-390_TrG.pdf, letzter Zugriff: 21.08.2019.
- GINA Global Initiative for Asthma (2019). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA (2019). Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>, letzter Zugriff: 21.08.2019.
- Heaney LG, Conway E, Kelly C, Johnston BT, English C, Stevenson M et al. (2003). Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax* 58 (7): 561-566.
- Israel E, Reddel HK (2017). Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *NEJM* 377 (10): 965-976.
- Kurth B-M (2018). Editorial: Neues von und über KiGGs. *J Heal Monit* 3 (1): 3-7.
- Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG et al. (2016). Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. *Clin Ther* 38 (9): 2058-2070.
- NICE National Institute for Health and Care Excellence (2017). Mepolizumab for treating severe refractory eosinophilic asthma. Technology appraisal guidance. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta431>, letzter Zugriff: 21.08.2019.
- orphanet (2019a). Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=DE&Expert=183, letzter Zugriff: 21.08.2019.
- orphanet (2019b). Hypereosinophile Syndrome. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=17805&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Hypereosinophile-Syndrom&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheit\(n\)/Krankheitsgruppe=Hypereosinophile-Syndrom&title=Hypereosinophile%20Syndrom&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=17805&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Hypereosinophile-Syndrom&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheit(n)/Krankheitsgruppe=Hypereosinophile-Syndrom&title=Hypereosinophile%20Syndrom&search=Disease_Search_Simple), letzter Zugriff: 21.08.2019.
- Ortega HG, Mark C, Pavord I, Brusselle GG, FitzGerald M, Chetta A et al. (2014). Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *NEJM* 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. *Lancet* 380(9842): 651-9.
- Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, et al. (2017). Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *NEJM* 377 (17): 1613-1629.
- Prescrire Int. (2017). Mepolizumab in asthma. Another poorly effective immunosuppressant. *Prescrire Int.* 26(179): 38-39.
- Prescrire Int. (2018). Notable changes in the 2018 update. *Prescrire Int* 27(192): 109.
- PZ Pharmazeutische Zeitung (2016). Arzneistoffe. Mepolizumab Nucale®. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/mepolizumabnucalear282016/>, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- Steppuhn H, Kuhnert R, Scheidt-Nave C (2017). 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen in Deutschland. *J Health Monit* 2(3): 36-45.

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 Globotriaosylzeramid (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 Enzymersatztherapie 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 ($mGFR_{iohexol}$ und $eGFR_{CDK-EPI}$). 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 $mGFR_{iohexol}$ -1,11, bei $eGFR_{CDK-EPI}$ +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 Enzymersatztherapie aufzeigen (G-BA, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 erste orale Therapieoption, aber Gleichwertigkeit zu einer intravenösen Enzymersatztherapie 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.

Wirkstoff und Pharmakologie

Die Symptome bei Menschen mit Morbus Fabry entstehen durch einen Mangel bzw. unzureichende Aktivität des Enzyms α -Galaktosidase A, das für den Abbau von Globotriaosylzeraamid (GL-3) verantwortlich ist. Migalastat ist ein niedermolekulares Analogon der terminalen Galactose von GL-3. Der Wirkstoff bindet selektiv und reversibel an bestimmte mutierte Formen von GLA. Dadurch kann er das Protein stabilisieren und die GLA-Aktivität erhöhen. Allerdings sprechen nicht alle GLA-Mutationen auf Migalastat an (EMA, 2016, 2018).

Zulassung und Präparat

Migalastat wurde im Mai 2016 von der Europäischen Kommission zentral als *Orphan*-Arzneimittel zugelassen. Als neuer Wirkstoff unterliegt Migalastat zusätzlicher Überwachung und ist entsprechend mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet.

Migalastat ist 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. Die Fachinformation enthält umfangreiche Informationen, bei welchen Mutationen Migalastat eingesetzt werden kann.

Das Präparat besteht aus Hartkapseln mit jeweils 123 mg Wirkstoff. Die Patienten nehmen jeden zweiten Tag jeweils eine Kapsel, jeweils zur gleichen Uhrzeit ein. Die Kapseln müssen im Ganzen geschluckt werden und dürfen nicht zerteilt, zerkleinert oder zerkaut werden. Da die Resorption durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme verringert wird, sollte die Einnahme zwei Stunden vor und zwei Stunden nach einer Mahlzeit erfolgen. In diesem Zeitraum können die Patienten klare Flüssigkeiten zu sich nehmen (EMA, 2018).

Informationen zum Indikationsgebiet

Morbus Fabry (synonym: Morbus Anderson-Fabry) gehört zur Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten. Bei dieser Erkrankung liegt ein Mangel bzw. eine unzureichende Aktivität des Enzyms α -Galaktosidase A vor, das für den Abbau verschiedener Glycosphingolipide, vor allem von Globotriaosylzeraamid (GL-3) verantwortlich ist. Durch den Enzymmangel können Glycosphingolipide in verschiedenen Zelltypen akkumulieren. Dazu gehören etwa Endothel-, Nieren-, Herzzellen sowie die Nervenzellen des Spinalganglions.

Morbus Fabry wird über das X-Chromosom vererbt und betrifft etwa eins von 40.000 bis 117.000 Neugeborenen. Für die Erkrankung verantwortlich sind eine

Reihe von Mutationen im GLA-Gen, die zu fehlgefalteten und instabilen Enzymformen führen. Bisher sind mehr als 800 pathogene Mutationen bekannt, die mit verschiedenen Schweregraden der Erkrankung verbunden sind, je nachdem, wie stark die Aktivität von GLA eingeschränkt ist.

Daraus resultiert ein sehr variables Krankheitsbild, das häufig in ein „klassisches“ (bei fehlender Enzymaktivität) und ein „atypisches“ Erscheinungsbild (bei Restaktivität von GLA bis zu 20 %) klassifiziert wird. Die hohe Variabilität erschwert auch die Diagnosestellung. Im Durchschnitt wird die Erkrankung bei Jungen im Alter von drei bis zehn Jahren, bei Mädchen im Alter von sechs bis 15 Jahren diagnostiziert. Bei Jungen sind die Symptome meist schwerer und treten früher auf als bei Mädchen. Bei atypischem Erscheinungsbild und sehr mildem Verlauf kann die Erkrankung auch erst im mittleren oder fortgeschrittenen Lebensalter manifest werden.

Bei den Betroffenen können einzelne oder mehrere Symptome auftreten. Dazu gehören Nervenschmerzen in den Fingern oder Zehen (Akroparästhesien), Störungen der Schweißsekretion, Herzrhythmusstörungen und Kardiomyopathien, Atembeschwerden, Nierenfunktionsstörungen, gastrointestinale Beschwerden, Augenveränderungen, Hörstörungen und Hautveränderungen (Angiokeratome).

Die Erkrankung beeinträchtigt die Lebensqualität und erhöht Morbidität und Mortalität. Zu den wichtigsten Krankheits- und Todesursachen gehören bei Patienten mit Morbus Fabry früher Schlaganfall, Nieren- und Herzversagen (DGN, 2013; El-Abassi et al., 2014).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Der Zulassung liegen zwei pivotale randomisierte Phase-III-Studien zugrunde (EMA, 2016).

An der doppelblinden FACETS-Studie (Germain et al., 2016) nahmen 67 Patientinnen und Patienten mit bestätigter Morbus-Fabry-Diagnose teil, deren Mutationen im GAL-Gen auf eine Behandlung mit Migalastat ansprachen. Sie waren älter als 16 Jahre und hatten zuvor mindestens sechs Monate lang keine Enzymersatztherapie erhalten. Das mittlere Alter lag bei 42 Jahren, knapp zwei Drittel waren Frauen.

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 Probanden 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. Den primären Endpunkt erreichten mit Migalastat 13 von 34 Patienten, mit Placebo neun von 33. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mithilfe des SF-36-Fragebogens erfasst, im Vergleich von Migalastat und Placebo fanden sich am Ende der Studie aber keine Veränderungen zum Ausgangswert.

An der offenen ATTRACT-Studie (Hughes et al., 2017) nahmen 60 Patienten mit bestätigter Morbus-Fabry-Diagnose teil, deren Mutationen im GLA-Gen auf eine Behandlung mit Migalastat ansprechen. Sie waren älter als 16 Jahre und hatten zuvor eine intravenöse Enzyersatztherapie mit Agalsidase alfa oder Agalsidase beta erhalten. Knapp die Hälfte der Teilnehmenden waren Männer, das mittlere Alter lag bei 53 Jahren.

Die Interventionsgruppe mit 35 Teilnehmern erhielt jeden zweiten Tag 150 mg Migalastat peroral, die Kontrollgruppe mit 24 Probanden führte die bisherige intravenöse Enzyersatztherapie weiter.

Primärer Endpunkt war die annualisierte Veränderung der glomerulären Filtrationsrate, die mit zwei Verfahren ermittelt wurde ($mGFR_{iohexol}$ und $eGFR_{CDK-EPI}$). Nach 18 Monaten betrug der Unterschied zwischen den Gruppen bei $mGFR_{iohexol}$ -1,11, bei $eGFR_{CDK-EPI}$ +0,63, jeweils mit sehr weiten Konfidenzintervallen.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mithilfe 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 lassen sich aus diesen Ergebnissen keine definitiven Schlussfolgerungen im Hinblick auf die Vergleichbarkeit von Migalastat und der intravenösen Enzyersatztherapie ziehen. 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 nicht belegt, (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. In-

samt sind die Erkenntnisse zu Nebenwirkungen aufgrund der relativ geringen Anzahl an behandelten Patienten und der relativ kurzen Behandlungsdauer eingeschränkt (EMA, 2016).

Leitlinienempfehlungen

In der derzeit in Überarbeitung befindlichen deutschen Leitlinie zu Diagnose und Therapie von Morbus Fabry aus dem Jahr 2013 (DGN, 2013) wird Migalastat noch nicht erwähnt. Als primäre Therapieoption, die laut Leitlinie möglichst frühzeitig nach Diagnosestellung eingeleitet werden sollte, wird die intravenöse Enzyersatztherapie mit rekombinanter alpha-Galaktosidase A genannt. Die Indikation sollte unabhängig vom Alter immer bei Zeichen einer relevanten Organmanifestation gestellt werden, die Therapie lebenslang erfolgen.

Die britische *NICE-Guideline* von 2017 bezeichnet Migalastat innerhalb des zugelassenen Indikationsgebiet als weitere Therapieoption, allerdings nur, wenn sonst eine Enzyersatztherapie angeboten würde (NICE, 2017).

Zu einer ähnlichen Einschätzung kommt auch eine kanadische Bewertung aus dem Jahr 2018, die jedoch darauf hinweist, dass der Nutzen von Migalastat im Vergleich zu einer Enzyersatztherapie noch nicht ausreichend untersucht ist (CADTH, 2018).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Für die Bewertung zog der 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.

Begründet wurde der Beschluss damit, dass die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studie keine statistisch signifikanten Vorteile von Migalastat gegenüber der im deutschen Versorgungsalltag verwendeten Enzyersatztherapie aufzeigten. Auch haben sich mögliche Vorteile der oralen Applikation nicht in den erfassten Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegelt (G-BA, 2016).

Quellen

- DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2013). S2k-Leitlinie Morbus Fabry, Diagnose und Therapie. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-134.html>, letzter Zugriff: 01.04.2019.
- El-Abassi R, Singhal D, England JD (2014). Fabry's disease. *J Neurol Sci.* 344(1–2): 5–19.
- 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 der Information: November 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.). *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 DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR et al. (2016). Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *NEJM* 375(6): 545-555.
- Hughes D A, Nicholls K, Shankar S P, 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/arsneistoffe/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 Tumorstadium, 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 Tumorstadiums (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-naive 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 Ansprechrate (*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 Auswurf-fraktion 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, muskuloskeletale 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).

Muskuloskeletale Schmerzen traten im Olaratumab-Arm bei 64,1 % der Patienten und im Kontrollarm bei 24,6 % der Patienten auf. Schwere muskuloskeletale 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 (Lilly, 2019b).

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 zählte 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
 <p>erster gegen PDGFRα gerichteter Antikörper, aber 2019 Widerruf der Zulassung, bezogen auf therapeutische Wirksamkeit</p>	 <p>G-BA-Bewertung: beträchtlicher ZN mit befristetem Beschluss, neueste Studienergebnisse zeigen keinen Überlebensvorteil und daher keinen Nutzen</p>	 <p>kein Kostenvergleich, da <i>Orphan-Arzneimittel</i></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.	atd-Bewertung	AMB	Prescribe	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/m² KOF an Tag 1	8	2.515,36 €
			133.353,48 € (Folgejahr 130.838,12 €)

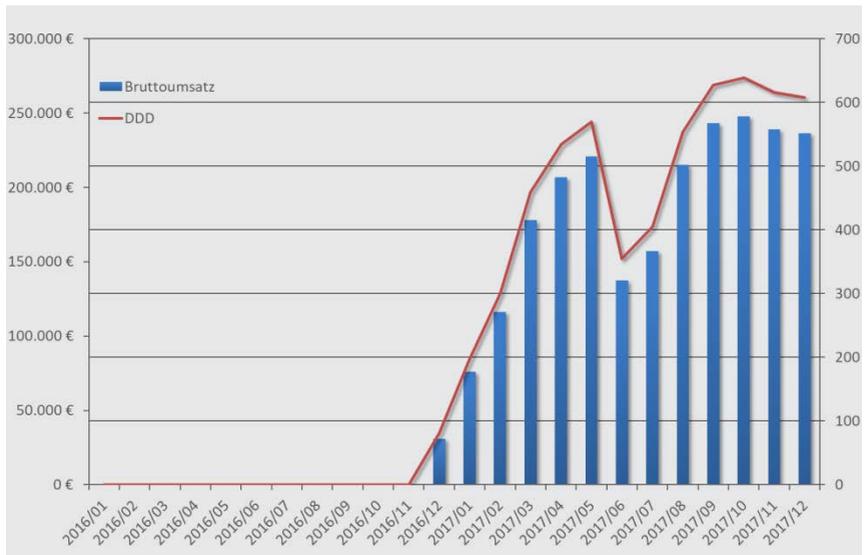
* 21-Tage-Zyklen

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



Wirkstoff und Pharmakologie

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 Tumorwachstum, 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 Tumorwachstums (EMA, 2016; Fachinformation Lartruvo[®], 2018).

Zulassung und Präparat

Lartruvo[®] wurde im November 2016 in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom in Europa zentralisiert 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 (*European Commission*, EC) zur Behandlung von Weichgewebesarkomen erteilt (EU/3/15/1447) (EMA, 2015; EC, 2015). Diese wurde dadurch begründet, dass Weichgewebesarkome eine seltene, lebensbedrohliche Erkrankung darstellen, von der nicht mehr als 3 Personen pro 100.000 Einwohner in der EU betroffen sind (EMA, 2015).

Die Zulassung von Olaratumab ist eine bedingte Zulassung (*Conditional Marketing Authorisation*, CMA), die auf der Grundlage von weniger umfangreichen Daten erteilt wird, als normalerweise für eine Zulassung erforderlich sind. Diese bedingte Zulassung wurde für Olaratumab erteilt, da es zur Behandlung einer lebensbedrohlichen Krankheit bestimmt und ein *Orphan*-Arzneimittel ist. Zudem erfolgte die Zulassung anhand einer beschleunigten Beurteilung (*Accelerated Assessment*), die für Arzneimittel zulässig ist, die von besonderer Bedeutung für die öffentliche Gesundheit sind, insbesondere für solche, die therapeutische Innovationen darstellen (EMA, 2016). Als Zulassungsstudie lag nur eine Phase-II-Studie mit Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin bei wenigen Patienten mit Weichgewebesarkome vor, die aber einen Vorteil von 11,8 Monaten medianes Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) für diese Patienten zeigte. Zudem hatte der pU bereits eine Phase-III-Studie mit Olaratumab bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung geplant. Deswegen stimmte die EMA einer bedingten Zulassung zu mit der Auflage für den pU, die Daten aus der Phase-III-Studie nachzureichen, um das Ausmaß des Effekts besser quantifizieren zu können (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 Lartruvo® in Deutschland erfolgte im Dezember 2016 (Lauer-Taxe, 2019). Lartruvo® ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verfügbar und muss bei Temperaturen von 2 – 8° C im Kühlschrank aufbewahrt werden. Olaratumab wird intravenös appliziert. Die empfohlene Dosierung ist 15 mg/kg KG, die an Tag 1 und 8 eines jeden 3-wöchigen Zyklus bis zum Tumorprogress oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität verabreicht wird. Die Gabe von Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin 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 im ersten Zyklus an den Tagen 1 und 8 eine Prämedikation mit einem H1-Antagonisten (z.B. Diphenhydramin) und Dexamethason (oder einem äquivalenten Arzneimittel) 30 bis 60 Minuten vor der Gabe von Olaratumab intravenös erhalten. In den nachfolgenden Zyklen ist eine Prämedikation mit einem H1-Antagonisten (z.B. Diphenhydramin) intravenös 30 – 60 Minuten vor jeder Dosis von Olaratumab empfohlen (Fachinformation Lartruvo®, 2018).

Informationen zum Indikationsgebiet

Weichgewebesarkome sind seltene bösartige Tumore mesenchymalen Ursprungs, die überall im Körper entstehen können, aber am häufigsten an den Extremitäten lokalisiert sind. Zu den mesenchymalen Geweben zählen Knochen- und Muskelgewebe, Fett- und peripheres Nervengewebe, sowie das Gewebe von Blut- und Lymphgefäßen. Die Sarkome sind nach ihrem Gewebeerprung in mehr als 50 Untergruppen unterteilt, die trotz ihrer histopathologischen Vielfalt klinische Gemeinsamkeiten aufweisen. Wegen ihrer Seltenheit werden sie für diagnostische und therapeutische Zwecke oft als eine Gruppe betrachtet. Die altersstandardisierte Inzidenz wird für Deutschland auf 3,1 Fälle pro 100.000 Frauen und 4 Fälle pro 100.000 Männer geschätzt. In Deutschland werden etwa 2.800 Neuerkrankungen pro Jahr registriert (RKI, 2016). Die häufigsten Tumortypen darunter sind Liposarkome (Fettgewebe), Fibrosarkom (Bindegewebe), malignes fibröses Histiozytom (Bindegewebe), Leiomyosarkom (glattes Muskelgewebe), Rhabdomyosarkom und alveoläres Weichteilsarkom (quergestreiftes Muskelgewebe), Synovialsarkom (synoviales Gewebe) und Angiosarkom (Gefäßsystem). Auch gastrointestinalen

Stromatumoren (GIST) sowie die überwiegend an der Haut auftretenden Kaposi-Sarkome werden zu den Weichgewebesarkomen gezählt.

Die Standardtherapie der lokalisierten Weichgewebesarkome ist die chirurgische Resektion allein oder in Kombination mit Strahlentherapie und Chemotherapie. Die Fünfjahresüberlebensraten sind im Stadium 1 (90 %) und Stadium 2 (70 %) relativ hoch. In fortgeschrittenen Stadien (III und IV) entwickeln sich trotz optimaler Behandlung nach 2 – 3 Jahren bei 30 – 50 % der Patienten Metastasen. Standard der Erstlinientherapie fortgeschrittener und metastasierter Weichgewebesarkome ist die Chemotherapie mit Doxorubicin allein oder in Kombination mit Ifosfamid (DGHO, 2018).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung von Lartruvo® beruhte auf einer Phase-Ib/II-Studie (JGDG, NCT01185964, Sponsor: Eli Lilly and Company), die an 16 Zentren in den USA im Zeitraum Oktober 2010 bis Mai 2015 stattfand. In die Studie wurden Anthracyclin-naive Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem fortgeschrittenen Weichgewebesarkom eingeschlossen, die nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet waren. Patienten mit GIST oder Kaposi-Sarkom wurden ausgeschlossen. In die Phase-Ib-Studie wurden 15 Patienten eingeschlossen, die Olaratumab (15 mg/kg KG) an Tag 1 und Tag 8 in Kombination mit Doxorubicin (75 mg/m² KOF) an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus für insgesamt bis zu acht Zyklen erhielten. Danach konnten die Patienten Olaratumab als Monotherapie bis zu einer Krankheitsprogression erhalten. Ab dem 5. Zyklus der Kombinationstherapie war die Gabe von Dexrazoxan zur Risikoreduktion einer Anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität erlaubt. In dieser Studie wurden die Sicherheit und die Pharmakokinetik von Olaratumab evaluiert. Die in Phase Ib untersuchten Patienten wechselten nicht in die Phase II der Studie (Tap et al., 2016).

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 plus Doxorubicin in der Dosierung wie in der Phase Ib (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), histologischer Tumortyp (Leiomyosarkom vs. Synovialsarkom vs. andere) und ECOG-PS (0 – 1 vs. 2). Ab dem 5. Zyklus war die Gabe von Dexrazoxan (dosiert in einem Verhältnis von 10:1 zur verabreichten Dosis an Doxorubicin) zur Risikoreduktion einer Anthrazyklin-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 Krank-

heitsprogression, 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) wurden Patienten, die im Kontrollarm die Behandlung aufgrund von nicht akzeptabler Toxizität abbrachen, erlaubt, zu Olaratumab-Monotherapie zu wechseln. Zudem konnten auch Patienten, die unter Doxorubicin eine Krankheitsprogression hatten, eine Olaratumab-Monotherapie erhalten (EMA, 2016).

Von den randomisierten Patienten erhielten 129 mindestens eine Dosis der Studienmedikation (64 im Olaratumab-Arm und 65 im Doxorubicin-Arm). Das mediane Alter lag bei Randomisierung bei 58 Jahren, 42 Patienten waren im Alter von 65 Jahren oder älter. 86,4 % waren Kaukasier. 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 %). Die Patienten hatten keine oder bis zu vier vorhergehende Therapielinien zur Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung erhalten, aber noch keine Anthracyclin-Therapie. Die Anzahl der Patienten, die nach Beendigung der Studie eine weitere systemische Therapie erhielten, war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Zehn Patienten im Olaratumab-Arm und fünf Patienten im Kontrollarm erhielten nur Strahlentherapie, drei Patienten im Olaratumab-Arm und ein Patient im Kontrollarm erhielten nur eine Operation. Zwei Patienten im Olaratumab-Arm aber kein Patient im Kontrollarm erhielten sowohl eine Strahlentherapie als auch eine Operation (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, 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 nachträglichen Änderungen der statistischen Auswertung erfolgte eine *Intention-to-treat* (ITT)-Auswertung und eine verblindete, radiologische Bewertung des 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 Ola-

ratumab-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 Olartumab-Arm 37 (56,1 %) und im Kontrollarm 34 (50,7 %) Ereignisse. Hierbei betrug das mediane PFS 8,2 Monate im Olartumab-Arm vs. 4,4 Monate im Kontrollarm. Die ORR war in beiden Bewertungen unter Olartumab 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 (*Serious Adverse Events*) 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. Unter der Monotherapie mit Olaratumab bei Patienten, die initial in den Kontrollarm randomisiert wurden und nach Abbruch der Therapie mit Doxorubicin zu Olaratumab-Monotherapie gewechselt sind ($n = 30$, *Crossover-Arm*), hatten 9 (30 %) der Patienten mindestens ein schwerwiegendes UAE.

Schwere UAE vom Grad ≥ 3 CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) traten im Olartumab-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 Olartumab-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 Auswurffrac-tion (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). Fatale UAE (Grad 5 CTCAE) während der Behandlung 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*. Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Gabe der Studienmedikation verstarben weitere vier Patienten im Kontrollarm sowie weitere zwei Patienten im *Crossover-Arm* aufgrund von UAE. Im Kontrollarm verstarb je ein Patient an Herzstillstand, Sepsis, septischem Schock, Aspirationspneumonie und Atemstillstand. Im *Cross-*

over-Arm wurde nur einer der Todesfälle als potenziell mit Olaratumab assoziiert eingestuft, der Patient verstarb am Herzstillstand (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, muskuloskeletale 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 einem Todesfall, 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. Im *Crossover*-Arm traten bei 20 % der Patienten infusionsbedingte Reaktionen auf, 6,7 % davon waren schwer.

Muskuloskeletale Schmerzen traten im Olaratumab-Arm bei 64,1 % der Patienten und im Kontrollarm bei 24,6 % der Patienten auf. Schwere muskuloskeletale 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. 85 von den 109 mit Olaratumab behandelten Patienten wurden auf Antikörper gegen den Wirkstoff (*Antidrug Antibodies*, ADA) untersucht. Die Inzidenz der ADA betrug 5,9 %, bei allen fünf Patienten wurden auch neutralisierende ADA festgestellt. Zwei infusionsbedingte Reaktionen waren mit ADA assoziiert, aber nicht schwer (Grad 2 CTCAE) und führten nicht zum Therapieabbruch (Tap et al., 2016).

Die Phase-III-Studie ANNOUNCE (NCT02451943, Sponsor: Eli Lilly and Company) ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie, in die seit 2015 460 Anthracyclin-naive Patienten mit fortgeschrittenem oder metasta-

siertem 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. Während die vollständigen Ergebnisse der Studie erwartet werden, 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 Kombinationstherapie auftraten, vergleichbar mit denen unter der Monotherapie mit Doxorubicin waren (EMA, 2019).

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).

Leitlinienempfehlungen

Olaratumab wird in der aktuellen Leitlinie „Weichgewebssarkome (maligne Weichgewebstumoren) des Erwachsenen“ der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) als eine Behandlungsoption in Kombination mit Doxorubicin für die Erstlinien- oder die Zweitlinientherapie, wenn zuvor kein Doxorubicin verabreicht wurde, dargestellt. Die DGHO weist aber darauf hin, dass die Ergebnisse einer konfirmatorischen, Phase-III-Studie noch ausstehen. Der Stellenwert von Olaratumab bei Synovialsarkom und Angiosarkom wird als unklar eingestuft, da in die zur Zulassung führenden Studie nur drei Patienten mit Synovialsarkom sowie nur sieben Patienten mit Angiosarkom eingeschlossen wurden (DGHO, 2018).

In der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (*European Society for Medical Oncology*, ESMO) wird die Kombination Olaratumab und Doxorubicin als Therapieoption der Evidenzstufe II mit dem Empfehlungsgrad B bei

fortgeschrittenen oder metastasierten Weichgewebesarkomen aufgeführt, wobei Doxorubicin-Monotherapie die Evidenzstufe I mit dem Empfehlungsgrad A hat (Casali et al., 2018). In der US-amerikanischen Leitlinie des *National Comprehensive Cancer Network (NCCN Guidelines)* war Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin 2018 noch als eine der Therapieoptionen aufgeführt worden (Version 2.2018; von Mehren et al., 2018). In der Aktualisierung, die im Februar 2019 erschienen ist, wird darauf hingewiesen, dass Olaratumab als mögliche Therapieoption entfernt wurde (Version 2.2019; NCCN, 2019).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Die **Nutzenbewertung nach § 35a SGB V** von Lartruvo® erfolgte 2017. Durch die Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel gilt der Zusatznutzen automatisch 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 mit einem beträchtlichen Ausmaß bewertet wurde. Die Schadensendpunkte (Nebenwirkungen) zeigten aus Sicht des G-BA weder einen Vorteil noch einen eindeutigen Nachteil auf, 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 gehörten 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 der histologischen Heterogenität im Weichgewebesarkom-Subtyp, bezüglich des Frauenanteils (61 % vs. 51 %), bezüglich der Patienten, die eine oder mehr als eine systemische Vortherapie erhalten hatten (39 % vs. 30 %), bezüglich des Alters ≥ 65 Jahre (27 % vs. 36 %) sowie bezüglich der Patienten mit mehr als zwei Metastasenstellen (35 % vs. 51 %). 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 Behandlungseffektes 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**. Als Gründe dafür führte der G-BA an, dass die Aussagekraft der vorliegenden Studienergebnisse aus der Phase-Ib/II-Studie JGDG limitiert ist, wodurch das festgestellte Ausmaß des Zusatznutzens mit Unsicherheiten behaftet ist. Die bereits laufende Phase-3-Studie ANNOUNCE wurde als potenziell relevant für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaratumab eingestuft, da die berechnete Erwartung bestand, dass die Ergebnisse aus dieser Studie im Vergleich zu der aktuell vorliegenden Datengrundlage eine höhere Aussagekraft aufweisen würden. Zudem wurde die Übermittlung des klinischen Studienberichts zu dieser Studie an die EMA bis zum 31. Januar 2020 erwartet, sodass eine Befristung bis zum 1. Mai 2020 als angemessen erachtet wurde (G-BA, 2017).

Versorgungsanalysen

Nach der Zulassung von Olaratumab im November 2016 stieg die Verordnung der Rezepturen kontinuierlich an. Im Juni 2017 sank die Anzahl der Packung auf ca. 70 Packungen, stieg im Juli auf 80 Packungen an und erreichte im August 2017 wieder 140 Packungen. Seit dem steigen die Verordnungen weiter an, auch aufgrund des beträchtlichen Zusatznutzens, der Olaratumab im Mai 2017 vom G-BA bescheinigt wurde.

Abbildung 4.26: Verordnete Packungen Olaratumab je Monat nach Packungsgröße (2016 – 2017)

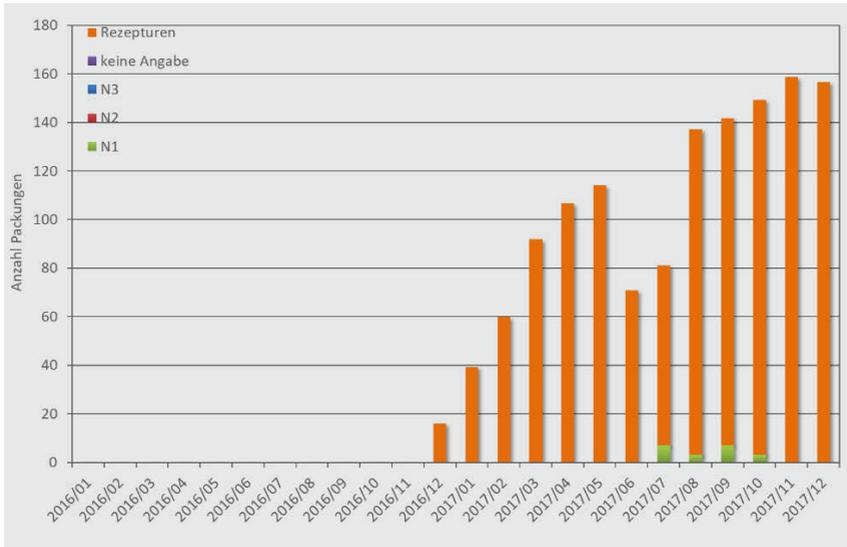
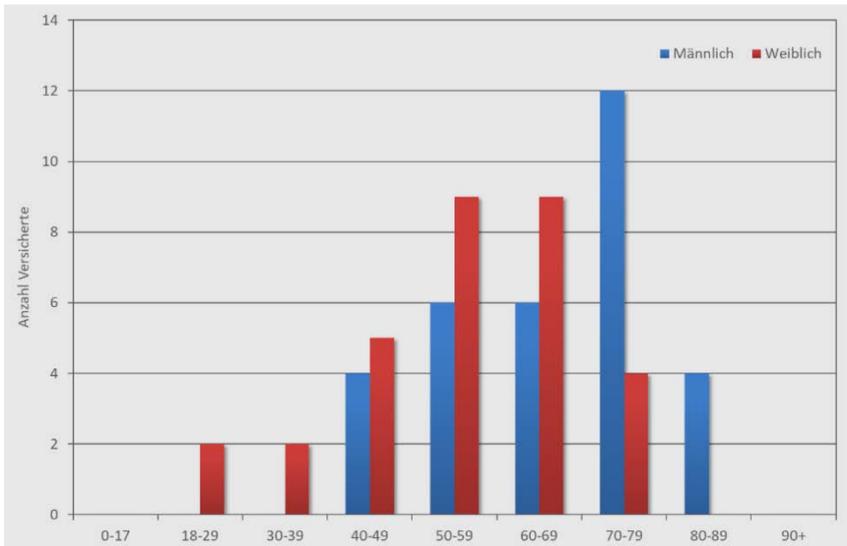


Abbildung 4.27: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Olaratumab nach Alter und Geschlecht (2017)



Im Alter zwischen 18 und 69 Jahren wurden mehr Frauen als Männer mit Olaratumab behandelt. Ab einem Alter von 70 Jahren sind es aber vor allem männliche Versicherte, die sich einer Arzneimitteltherapie mit Olaratumab unterzogen.

Quellen

- a-t – arznei-telegramm (2019). Kurz und bündig. 40 Millionen Euro für unwirksames Medikament. arznei-telegramm 50: 55.
- atd – Arzneimitteldatenbank (2019). Olaratumab, Bewertung. Stand der Information: Juni 2019, <https://www.arznei-telegramm.de/db/01pin.php3>, letzter Zugriff: 01.05.2019.
- Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bielack S et al. (2018). ESMO Guidelines Committee and EURACAN. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29(4): iv268-iv269.
- DGHO –Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (2018). Weichgewebssarkome (maligne Weichgewebstumoren) des Erwachsenen. Stand der Information: November 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/weichgewebssarkome-maligne-weichgewebstumoren-des-erwachsenen/@@guideline/html/index.html>, letzter Zugriff: 23.09.2019.
- 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® (2018). Lartruvo®. Stand der Information: Januar 2018. . <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- 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.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2017). Neue Arzneimittel 2016. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2017. Berlin, Heidelberg: Springer: 55-135.
- 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, Pellei C, Gabrielli A, Berardi R (2018). Developments in the management of advanced soft-tissue sarcoma - olaratumab in context. *Onco Targets Ther* 11: 833-842.
- NCCN – National Comprehensive Cancer Network (2019). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Soft Tissue Sarcoma. Version 2.2019. <https://www.nccn.org/>, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- 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.
- 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/olaratumablartuovo8482862016/>, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- RKI – Robert-Koch-Institut (2016). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf;jsessionid=FD11426FCCFAAF3ACF091059A2E44B9.1_cid363?__blob=publicationFile, 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.
- von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, Boles S, Bui MM, Ganjoo KN (2018). Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018. 16(5): 536-563.

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

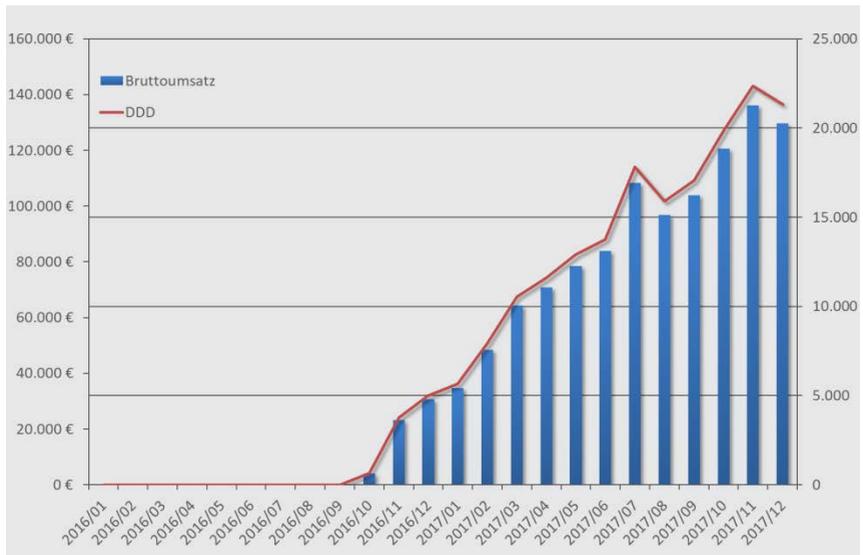
Kosten

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



Wirkstoff und Pharmakologie

Opicapon ist ein peripher wirksamer, selektiver und reversibler Hemmstoff der COMT und nach Entacapon und Tolcapon der dritte Vertreter in dieser Wirkstoffklasse. In Anwesenheit eines Dopa-Decarboxylase-Hemmers wird Levodopa hauptsächlich über COMT abgebaut. Bei gleichzeitiger Einnahme von Opicapon steigt entsprechend der Plasmaspiegel von Levodopa an (EMA, 2017).

Zulassung und Präparat

Opicapon wurde im Juni 2016 von der Europäischen Kommission zentral zugelassen. Als neuer Wirkstoff unterliegt Opicapon zusätzlicher Überwachung und ist entsprechend mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet.

Die Zulassung umfasst die Zusatzbehandlung von erwachsenen Patienten mit Parkinson-Erkrankung, die bereits eine Kombination aus Levodopa und einem Dopa-Decarboxylase-Hemmer einnehmen und deren *End-of-dose*-Wirkungsfluktuationen nicht ausreichend auf diese Behandlung ansprechen. Für Erwachsene ab 85 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

Das Präparat steht als Hartkapsel mit einem Gehalt von 25 mg Wirkstoff zur Verfügung, die unzerkaut eingenommen werden soll. Die empfohlene Dosierung liegt bei 50 mg einmal täglich abends vor dem Schlafengehen, mindestens eine Stunde vor oder nach der Levodopa/Dopa-Decarboxylase-Hemmer-Einnahme. Da Opicapon die Wirksamkeit von Levodopa verstärkt, muss zu Beginn der Behandlung mit Opicapon die Levodopa-Dosis ggf. angepasst werden (EMA, 2017).

Informationen zum Indikationsgebiet

Das Parkinson-Syndrom ist eine neurodegenerative Erkrankung, bei der dopaminerge Neurone in der Substantia nigra compacta zugrunde gehen. In der Folge entsteht ein Dopamin-Mangel, der zu den bekannten motorischen Symptomen führt. Als Kardinalsymptome gelten Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität, die im Anfangsstadium der Erkrankung in der Regel gut auf eine Pharmakotherapie, meist mit L-Dopa oder Dopaminagonisten ansprechen.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung entwickeln sich oft Wirkungsschwankungen und folglich motorische Komplikationen mit Phasen von guter Beweglichkeit (*On*-Phasen), deutlich eingeschränkten Bewegungsmöglichkeiten (*Off*-Phasen) und Dyskinesien. Die Probleme bei der Beweglichkeit fördern Stürze und in der Folge Frakturen. Außer der Motorik können weitere Bereiche betroffen sein, etwa die Sensorik sowie vegetative Probleme, etwa Harninkontinenz oder Obstipation. Außerdem können psychische und kognitive Symptome auftreten, etwa eine Demenz oder Psychose. In vielen Fällen sind Patienten im weit fortgeschrittenen Stadium pflegebedürftig.

Das Parkinson-Syndrom kann verschiedene Ursachen haben, zu denen verschiedene Erkrankungen des Nervensystems, Entzündungen, Tumore oder Nebenwirkungen von Arzneimitteln gehören. Am häufigsten ist jedoch das idiopathische Parkinson-Syndrom (DGN, 2016; Kalia & Lang, 2015).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

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 Probanden 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. Die *Off*-Zeit nahm mit Opicapon 5 mg um rund 91 Minuten ab, mit Opicapon 25 mg um rund 86 Minuten, mit Opicapon 50 mg um etwa 117 Minuten, mit Placebo um 56 Minuten und mit Entacapon um rund 96 Minuten.

Verglichen wurde die Wirksamkeit der Opicapon-Dosierungen mit der von Placebo in einem Überlegenheitsdesign. Dabei zeigte sich nur für Opicapon 50 mg ein signifikanter Unterschied gegen Placebo. Der Vergleich mit Entacapon war auf Nicht-Unterlegenheit angelegt, die in der Studie belegt werden konnte.

Als einer von mehreren sekundären Endpunkten wurde Lebensqualität mit dem *Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire* (PDQ-39) erhoben. Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

An der BIPARK-2-Studie (Lees et al., 2017) nahmen 427 Probanden 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. Die *Off*-Zeit nahm mit Opicapon 25 mg um rund 103 Minuten ab, mit Opicapon 50 mg um etwa 124 Minuten und mit Placebo um etwa 65 Minuten. Dabei zeigte sich nur für die Dosierung mit 50 mg ein signifikanter Unterschied zu Placebo.

Als einer von mehreren sekundären Endpunkten wurde Lebensqualität mit dem *Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire* (PDQ-39) erhoben. Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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).

Leitlinienempfehlungen

Die deutsche Leitlinie zum idiopathischen Parkinson-Syndrom von 2016 erwähnt Opicapon noch nicht. Zur Behandlung motorischer Komplikationen im fortgeschrittenen Stadium wird zur Verkürzung der *Off*-Zeiten primär der MAO-B-Hemmer Rasagilin empfohlen, dessen Wirkung mit der des COMT-Hemmers Entacapon vergleichbar sein soll. Nach Expertenkonsens kann auch eine Kombination von MAO-B-Hemmern COMT-Hemmern erwogen werden (DGN, 2016).

Die britische *NICE-Guideline* zur Behandlung des Parkinson-Syndroms empfiehlt bei Dyskinesien oder Wirkungsfluktuationen gleichwertig Nicht-Ergot-Dopamin-Agonisten, MAO-B-Hemmer oder COMT-Inhibitoren und weist darauf hin, dass in die konkrete Entscheidung die klinischen Eigenschaften des Patienten, Nutzen und Risiken der jeweiligen Arzneimittel sowie die Wünsche und Präferenzen des Patienten einfließen sollten (NICE, 2017a). In diesem Rahmen steht auch Opicapon zur Auswahl, nach Spezialistenempfehlung als Therapieoption, wenn Entacapon nicht ausreichend wirkt oder nicht vertragen wird (NICE, 2017b).

Die Empfehlungen des *Movement Disorder Society EvidenceBased Medicine Committee* stufen Opicapon als gleichwertig zu Entacapon bei der Behandlung von motorischen Wirkungsfluktuationen ein (Fox et al., 2018).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Im Januar 2017 veröffentlichte das IQWiG ein Gutachten zur frühen Nutzenbewertung von Opicapon. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde die Zusatztherapie mit einem Non-Ergot-Dopaminagonisten, einem COMT-Hemmer oder einem MAO-B-Hemmer herangezogen.

Basis des vom pU vorgelegten Dossiers 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 zu

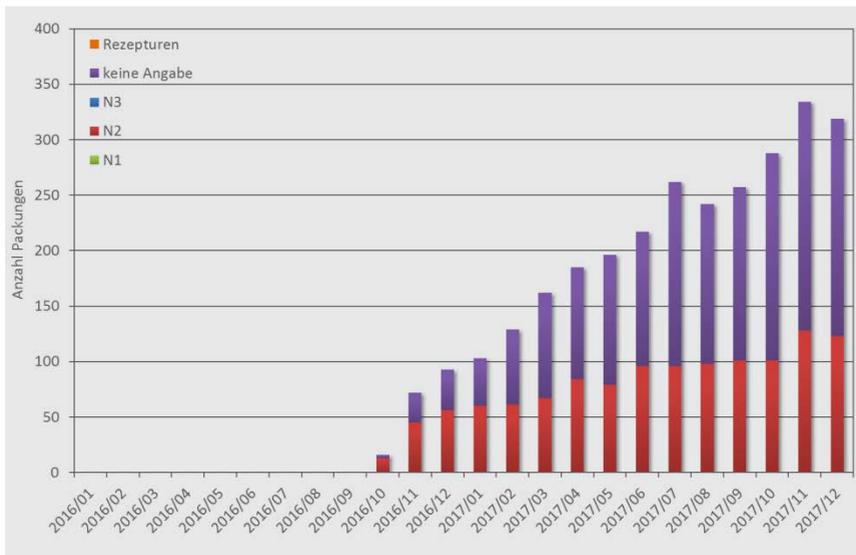
dem Schluss, dass keine geeigneten Daten vorliegen und ein Zusatznutzen nicht belegt ist (IQWiG, 2017a).

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).

Versorgungsanalysen

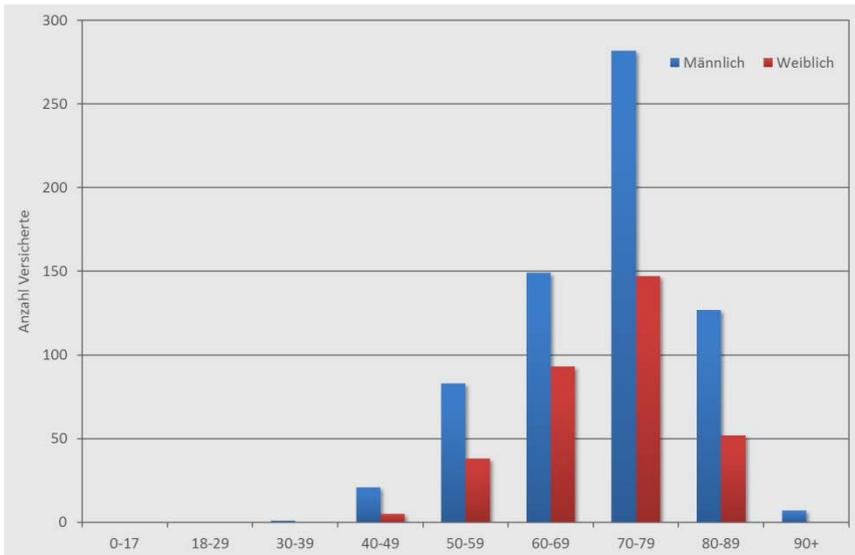
Im betrachteten Zeitraum liegen für den größten Teil der verordneten Packungen keine Angaben zu den Normgrößen vor, deshalb lassen sich in diesem Bereich keine aussagekräftigen Verordnungsanalysen erstellen. Die Gesamtanzahl der Packungen folgt im Wesentlichen der Entwicklung der DDD und der Bruttoumsätze.

Abbildung 4.29: Verordnete Packungen Opicapon je Monat nach Packungsgröße (2016 – 2017)



Entsprechend der Altersverteilung des Parkinson-Syndroms ist der überwiegende Anteil der Versicherten mit mindestens einer Opicapon-Verordnung 70 Jahre oder älter. Nur wenige Versicherte mit Safinamid-Verordnung sind unter 50 Jahre alt. Dies lässt sich durch den meist späteren Beginn der Erkrankung und den Einsatz von Opicapon bei fortgeschrittenem Krankheitsbild erklären. Männer sind überrepräsentiert, was der Geschlechtsverteilung bei der Prävalenz der Erkrankung entspricht.

Abbildung 4.30: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Opicapon nach Alter und Geschlecht (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.

DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2016). S3-Leitlinie Parkinson-Syndrom, idiopathisch. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-010.html>, 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 der Information: Februar 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. *Lancet Neurol* 15(2): 154–165.
- Fox SH, Katzenschlager R., Lim S-Y, Barton B, de Bie R.MA, Seppi K et al. (2018). International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 33(8): 1248–1266.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2017). Neue Arzneimittel 2016. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). *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.
- Kalia LV, Lang AE (2015). Parkinson's disease. *Lancet* 386(9996): 896–912.
- 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.
- NICE – The National Institute for Health and Care Excellence (2017a). Parkinson's disease. <https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/neurological-conditions/parkinson-s-disease>, letzter Zugriff: 06.03.2019.
- NICE – The National Institute for Health and Care Excellence (2017b). Parkinson's disease with end-of-dose motor fluctuations: opicapone. <https://www.nice.org.uk/advice/es9/resources/parkinsons-disease-with-endofdose-motor-fluctuations-opicapone-pdf-32183076805>, letzter Zugriff: 06.03.2019.
- 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 ligandenundabhängigen 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, 2018). 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 Osmertinib 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 Alopecie, 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 Nüchterninnahme von Erlotinib – bei ungefähr einem Drittel dieser Patienten.

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

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

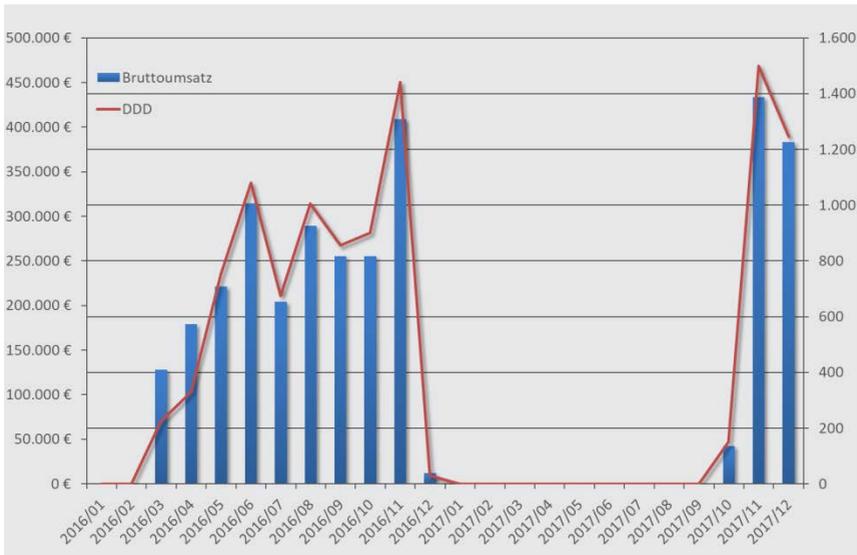
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Osimertinib	80 mg 1x tgl.	365	86.649,66 €
zVT Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19			
Afatinib	40 mg 1x tgl.	365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

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



Wirkstoff und Pharmakologie

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 Tyrosin-

kinasen 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 kontrollierter 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 Tyrosinkinase-Hemmstoffe (TKIs) gegen den in den Tumorzellen verstärkt aktivierten EGFR-Signalweg waren Gefitinib, Erlotinib und Afatinib, die bei nachgewiesener aktivierender EGFR-Mutation der Chemotherapie überlegen waren. Nach initialem Ansprechen erfahren die meisten Patienten jedoch schon innerhalb eines Jahres Krankheitsprogression aufgrund einer erworbenen EGFR-TKI-Resistenz, 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 dieser sogenannten *Gatekeeper*-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 nichtselektiven 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.

Zulassung und Präparat

Osimertinib ist als Monotherapie angezeigt zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) sowie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC. Die Indikation schließt also sowohl Patienten ein, die zuvor keinen EGFR-TKI erhalten haben, als auch solche, deren Erkrankung unter der Therapie mit einem EGFR-TKI fortgeschritten ist.

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 Dosisreduktion 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. CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Itraconazol) scheinen die Osimertinib-Exposition nicht zu beeinflussen.

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.

Osimertinib wurde im Februar 2016 durch die Europäische Kommission nach einem beschleunigten Verfahren zunächst unter „besonderen Bedingungen“ (*Conditional Approval*, CA) zugelassen (EMA, 2016). Im April 2017, nach Vorlage von

Ergebnissen aus der AURA3-Studie durch den pU, wurde diese Einschränkung aufgehoben und eine uneingeschränkte Genehmigung ausgesprochen (EMA, 2018).

In Deutschland nahm der pU Anfang November 2016 nach dem negativen Ergebnis der ersten frühen Nutzenbewertung durch den G-BA-Beschluss im September 2016 Tagrisso® aufgrund der fehlenden Aussicht, sich mit dem GKV-Spitzenverband auf einen akzeptablen Erstattungspreis 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).

Am 07.07.2018 erhielt Osimertinib, das zunächst nur für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) indiziert war und eine positive Nutzenbewertung nur für die Zweitlinie der mit einem EGFR-TKI vorbehandelten Patienten bescheinigt bekommen hatte, eine Zulassungserweiterung auf das Anwendungsgebiet „Monotherapie in der Erstlinie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR)“.

Informationen zum Indikationsgebiet

Lungenkarzinome sind primär in der Lunge entstehende epitheliale Malignome. Sie sind diagnostisch abzugrenzen von sich häufig in der Lunge manifestierenden Metastasen anderer Primärtumore (Griesinger et al., 2018). Lungenkrebs ist weltweit die häufigste Krebsform mit deutlich höherer Erkrankungshäufigkeit in den entwickelten Ländern in Nordamerika und Europa als in Entwicklungsländern, speziell in Südafrika und Südamerika (AWMF, 2018). In Deutschland erkrankten im Jahr 2014 etwa 19.300 Frauen und 34.500 Männer neu an Lungen- und Bronchialkrebs, für das Jahr 2016 wurde die Zahl der Neuerkrankungen auf insgesamt 55.300 geschätzt (GEKID, 2017). Mit insgesamt 45.224 Todesfällen (29.354 Männer, 15.870 Frauen) in 2015 ist das Lungenkarzinom weiterhin der häufigste letale Tumor und die vierthäufigste, bei Männern sogar die zweithäufigste Todesursache (Statistisches Bundesamt, 2019). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ungefähr 70 Jahren. Infolge der Veränderung der Bevölkerungsstruktur mit einer Zunahme der Personen in höherem und damit erkrankungsrelevantem Alter nimmt insgesamt die Zahl jährlicher Neuerkrankungen weiter zu. Während bei Männern seit Ende der 1990er Jahre ein rückläufiger Trend erkennbar ist, steigen die altersstandardisierten Erkrankungs- und Todesraten bei den Frauen kontinuierlich an, was auf die bereits länger zurückliegenden Veränderungen der Rauchgewohnheiten

der Geschlechter zurückgeführt werden kann. Tabakrauch ist der häufigste Risikofaktor für Lungenkrebs, andere Risikofaktoren (z.B. kanzerogene (Arbeits-)Stoffe, ionisierende Strahlung, partikuläre Luftverschmutzung, erbliche Faktoren) spielen eine untergeordnete Rolle. Die Latenzzeit liegt bei 30 bis 40 Jahren. Lungenkrebs gehört zu den prognostisch ungünstigen Tumoren mit einer relativen Fünfjahresüberlebensrate von 16 % bei Männern und 21 % bei Frauen. Histologisch unterscheidet man das kleinzellige Lungenkarzinom (*Small Cell Lung Carcinoma*, SCLC) vom wesentlich häufigeren nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (*Non Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) mit rund 80 % der Fälle, welches weiter differenziert wird in die Haupttypen Adenokarzinom (50 %), Plattenepithelkarzinom (25 %) und großzelliges Lungenkarzinom (10 %). Zudem lassen sich molekularpathologische Subtypen infolge onkogener Mutationen unterscheiden, so dass es sich um eine komplexe und heterogene Gruppe vieler verschiedener Malignome der Atemwege handelt. Vor allem aktivierende Mutationen oder Deletionen im Gen für den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR), die bei ca. 10 – 12 % der europäischen NSCLC-Patienten insgesamt, gehäuft bei Adenokarzinomen, lebenslangen Nie- oder Leichtrauchern, jüngeren Betroffenen und Frauen bestehen, spielen eine wichtige Rolle (Bansal et al., 2016). Etwa 83 % der aktivierenden EGFR-Aberrationen sind entweder Deletionen in Exon 19 (del 19) oder Substitutionsmutationen in Exon 21 (L858R). NSCLC werden aufgrund der häufig nur schwach ausgeprägten und unspezifischen Symptome meist erst spät im lokal weit fortgeschrittenen oder bereits metastasierten Stadium diagnostiziert, was die vergleichsweise schlechte Prognose bedingt. Die Betroffenen leiden vorrangig an durch den Primärtumor bedingten Symptomen wie Dyspnoe, Husten, blutigem Auswurf und Brustschmerzen und sind vor allem durch die eingeschränkte Lungenfunktion im Alltag stark eingeschränkt. Infolge einer intrathorakalen Tumorausbreitung zeigen viele Patienten ein Vena-cava-superior-Syndrom, bei der aufgrund einer Einflusstauung am Herzen die Gefäße der oberen Gliedmaßen, des Gesichts und des Nackenbereiches anschwellen. Mit einer Fernmetastasierung, z.B. in Knochen, Leber und Gehirn, kommen systemische Symptome wie Gewichtsverlust, Schwächegefühl, Anämie oder Anorexie hinzu, durch ZNS-Metastasen können auch Verwirrheitszustände und Krampfanfälle auftreten.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

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 Osmertinib als Monotherapie an insgesamt 411 TKI-vorbehandelten Patienten mit EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC, 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 Gesamtansprechrates 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 11 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-Mutationen 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 anschließender Erhaltungstherapie mit Pemetrexed. Patienten mit bestätigter Krankheitsprogression konnten aus dem Vergleichs- in den Interventionsarm wechseln. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß Bewertung durch den Prüfartz, 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 (OS) 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 und bei 47 % unter Chemotherapie auf. Häufigste UAE waren Diarrhö, Hautausschlag, trockene Haut, Nagelveränderungen und Appetitlosigkeit. Negative Effekte 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 Probanden Erlotinib und 66 % der Probanden 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 Fünftel 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 zwölf 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 versus 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.

In einer einarmigen Phase-II-Studie mit koreanischen Patienten wurden bei *Uncommon Mutations* mit Osimertinib Remissionsraten von bis zu 50 % erzielt (Ahn et al., 2018).

Leitlinienempfehlungen

Grundlage der Therapieplanung des NSCLC ist die klinische Stadieneinteilung auf der Basis der TNM-Klassifikation gemäß der seit dem 01.01.2017 gültigen IASLC/AJCC und UICC8-Kriterien unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand (klassifiziert nach ECOG), Lungenfunktion, Komorbiditäten, Vorbehandlung und Patientenpräferenz (Griesinger et al., 2018). Der Nachweis von onkogenen Treibermutationen bei etwa einem Viertel der Patienten und das Ansprechen auf die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren haben die Therapiemöglichkeiten und die Prognose der Patienten entscheidend verbessert. In den frühen, lokal begrenzten und in einem Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien I/II und IIIA ist die Lungenresektion das Verfahren der Wahl mit kurativem Therapieanspruch, erforderlichenfalls kombiniert mit Bestrahlung und adjuvanter Chemotherapie. Zum Zeitpunkt der Diagnose ist jedoch die Mehrzahl der Betroffenen bereits in den lokoregionär fortgeschrittenen Stadien IIIB/IIIC oder im metastasierten Stadium IV, in dem sich das multimodale Therapiekonzept neben histologischen auch nach molekulargenetischen und immunhistochemischen Markern richtet. Therapeutisch relevant sind EGFR-Mutationen, ALK- und ROS1-Translokationen, BRAF V600-Mutationen und PD-L1-Expression. Während Patienten im Stadium IVa, die eine oligometastasierte Erkrankung (OMD) mit i.d.R. einer Fernmetastase in einem Organ (Nebenniere, Knochen, Leber etc.) oder bis zu drei Metastasen im ZNS haben, noch mit potentiell kurativem Ansatz behandelt werden, ist im Stadium IVb die Behandlung palliativ. Für Patienten ohne spezifische Mutationen und in gutem Allgemeinzustand gilt die Platin-basierte Chemotherapie weiterhin als systemische Behandlung der ersten Wahl, für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand kommt alternativ eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht. Auch Checkpoint-Inhibitoren werden zunehmend schon in der Erstlinie empfohlen. Für Patientengruppen mit nachgewiesenen EGFR-Mutationen in gutem bis mäßig reduziertem Allgemeinzustand ohne ausgeprägte Komorbidität erfolgt eine zielgerichtete Primärtherapie mit einem spezifischen Tyrosinkinaseinhibitor (EGFR-TKI), da sich die TKIs hier im Vergleich zur Platin-haltigen Chemotherapie als wirksamer und besser verträglich erwiesen haben. Lediglich für Patienten mit den TKI-resistenten Exon 20-Insertionsmutationen gilt die Gabe von EGFR-TKI als nicht indiziert, hier wird eine Behandlung analog zu EGFR-Wildtyp-Patienten empfohlen. In der Leitlinie NSCLC der DGHO mit Stand November 2018 wird als Therapiestandard neben Erlotinib und Gefitinib als TKIs der ersten Generation und Afatinib und Dacomitinib als TKIs der zweiten Generation gleichwertig

Osimertinib als TKI der dritten Generation empfohlen (Griesinger et al., 2018). Da Patienten unter der Therapie mit den EGFR-TKIs Erlotinib, Gefitinib und Afatinib häufig Resistenzmechanismen entwickeln, bei denen es sich in 60 % der Fälle um eine akquirierte EGFR-T790M-Mutation handelt (Michels & Wolf, 2016), wird bei Nachweis dieser Punktmutation in der Zweitlinie Osimertinib als T790M-spezifische Substanz empfohlen.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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).

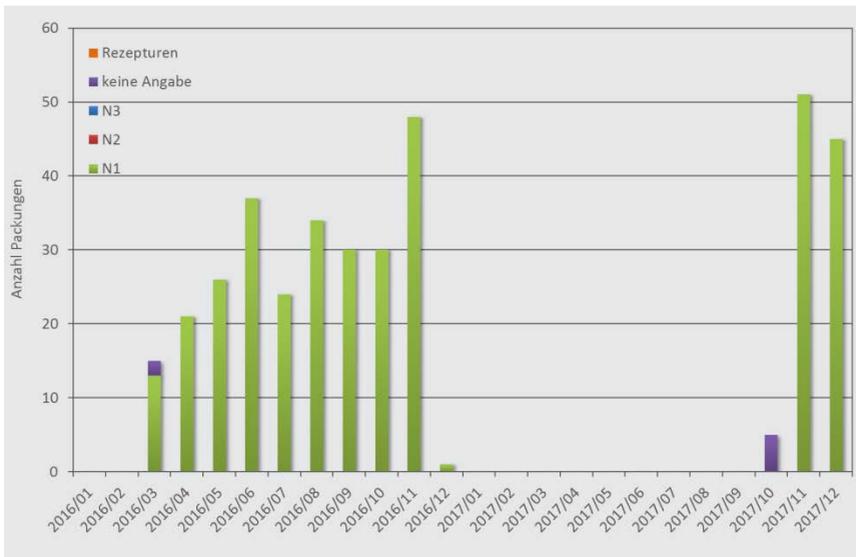
Nach Fristablauf und Einreichung von Analysen der AURA3-Studie durch den pU führte der G-BA erneut eine Nutzenbewertung durch, allerdings nur für die Subgruppe der Patienten, die mit einem EGFR-TKI vorbehandelt sind und für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt. Er kam am 19.10.2017 zu dem Ergebnis, dass bei diesen Patienten ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Osimertinib im Vergleich zur platinbasierten 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 in der Gesamtschau 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 Zusatznutzen abgeleitet 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 EMA-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 zweckmäßigen Vergleichstherapie (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 Osimertinib 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 Aussagesicherheit 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 Behandlungsrmen (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.

Versorgungsanalysen

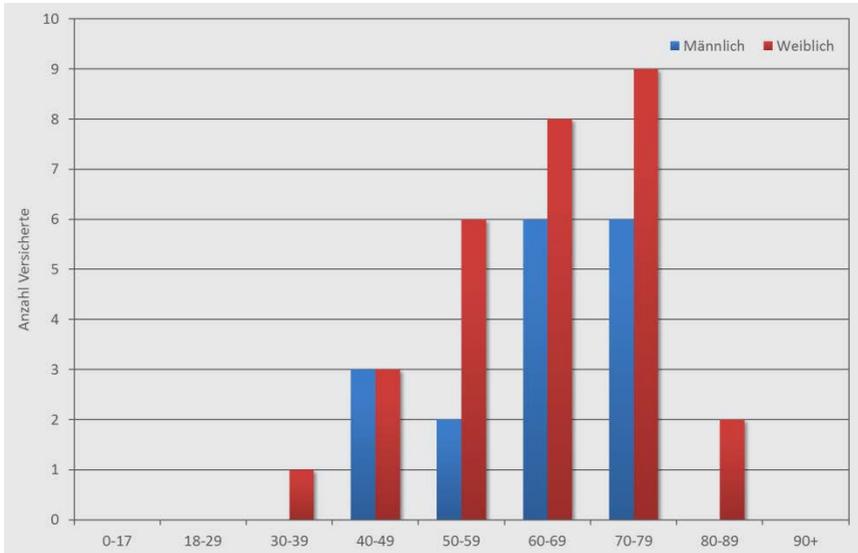
Von Tagrisso® sind nur N1-Packungen à 30 Filmtabletten in den Stärken 40 und 80 mg im Handel, die beide gleich viel kosten. Nach Markteinführung im März 2016 pendelt sich die Anzahl verordneter Packungen schon nach einem Quartal bei etwa 30 pro Monat ein. Im November 2016 erfolgt kurz vor der Marktrücknahme ein plötzlicher Anstieg auf nahezu 50 Packungen, diese Verordnungszahl wird nach einem knappen Jahr Nichtverfügbarkeit Ende 2017 sofort wieder erreicht.

Abbildung 4.32: Anzahl verordneter Packungen Osimertinib je Monat nach Packungsgrößen (2016 – 2017)



Entsprechend dem mittleren Erkrankungsalter von etwa 70 Jahren ist der Großteil der Versicherten mit Osimertinib-Verordnung zwischen 60 und 80 Jahren alt. Frauen überwiegen deutlich, vermutlich weil aktivierende EGFR-Mutationen bei weiblichen NSCLC-Patienten häufiger auftreten als bei Männern.

Abbildung 4.33: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Osimertinib nach Alter und Geschlecht (2016 – 2017?)



Quellen

- Ahn MJ, Cho JH, Sun JM, Lee SH, Ahn JS, Park K et al. (2018). An open-label, multicenter, phase II single arm trial of osimertinib in non-small cell lung cancer patients with uncommon EGFR mutation (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol* 36(15): 9050.
- AWMF (2018). Leitlinien-Detailansicht. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>, letzter Zugriff: 21.02.2019.
- Bansal P, Osman D, Gan GN, Simon GR, Bumber Y (2016). Recent Advances in Targetable Therapeutics in Metastatic Non-Squamous NSCLC. *Front Oncol* 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.
- EMA – European Medicines Agency (2018). Tagrisso (Osimertinib). Übersicht über Tagrisso und Begründung für die Zulassung in der EU. https://www.ema.europa.eu/documents/overview/tagrisso-epar-medicine-overview_de.pdf, letzter Zugriff: 25.09.2019.
- Fachinformation Tagrisso® (2018). Stand der Information: August 2018. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 06.12.2018
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2017). Neue Arzneimittel 2016. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneierordnungs-Report 2017. Berlin, Heidelberg: Springer: 55-135.
- FDA – Food and Drug Administration (2017). Approved Drugs - Osimertinib (TAGRISSO). <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm549683.htm>, letzter Zugriff: 11.07.2019.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osimertinib. <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). <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). <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/377/>, letzter Zugriff: 28.02.2019.
- GEKID – Robert-Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (2017). Krebs in Deutschland - Krebs in Deutschland 2013/2014. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html, 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-nsclc/@@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. <http://www2.lauerfischer.de/produkte/lauer-taxe/webapo-infosystem/>, 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.
- Ohe Y, Imamura F, Nogami N, Okamoto I, Kurata T Kato T, et al. (2019). Osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC: FLAURA Japanese subset. *Jpn J Clin Oncol* 49(1): 29–36.
- Prescrire Int (2017). Osimertinib (Tagrisso) in T790M mutation-positive lung cancer. *Prescrire Int* 26(183): 147–148.

PZ – Pharmazeutische Zeitung (2016). Osimertinib | Tagrisso | 86 | 2016 | Pharmazeutische Zeitung. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/osimertinibtagrisso862016/>, 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.

Statistisches Bundesamt (2019). Häufigste Todesursachen 2017. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html;jsessionid=73226CCE0B766054AB79DF755A8EB148.internet741, letzter Zugriff: 28.09.2019.

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, epidermalem 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-Releasinghormon) 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 Progression nach einer Antiöstrogenbehandlung als zVT, Everolimus/Exemestan nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression unter einem nicht steroidal 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-Analogen als Basistherapie ¹ :			
Leuprorelin oder Goserelin	11,25 mg 1x alle 3 Monate	4	1.897,78 €
	3,6 mg 1x alle 28 Tage	13	2.372,33 €

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
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	20 – 40 mg 1x tgl.	365	76,80 – 310,98 €
+ LHRH-Analogen:	s.o.	s.o.	1.974,58 – 2.683,31 €
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. mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie			
Tamoxifen	20 – 40 mg 1x tgl.	365	76,80 – 310,98 €
Anastrozol	1 mg 1x tgl.	365	178,05 €
Fulvestrant	500 mg 1x mtl. (2x mtl. in Monat 1)	13 im 1. Jahr, (dann 12)	10.399,74 € (9.599,76 €)
Letrozol	2,5 mg 1x tgl.	365	146,22 €
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	25 mg 1x tgl.	365	376,50 €
Letrozol	2,5 mg 1x tgl.	365	146,22 €
LHRH-Analogen:			
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 €

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

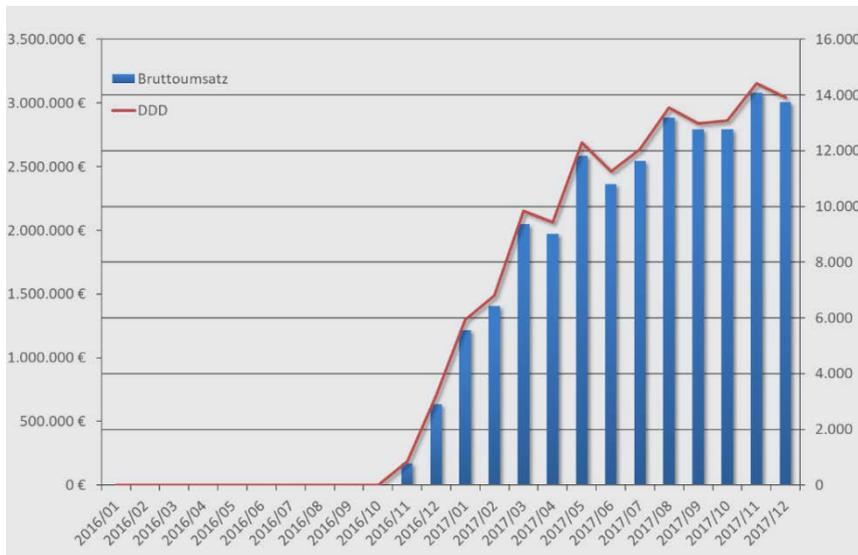
¹ nur bei prä-/perimenopausalen Patientinnen in Erstlinientherapie und bei prä-/perimenopausalen Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie

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



Wirkstoff und Pharmakologie

Palbociclib ist ein reversibler Inhibitor der CDK4 und -6 und damit der erste Vertreter in dieser Wirkstoffklasse. CDK4 und CDK6 spielen eine wichtige Rolle bei der Steuerung des Zellzyklus und sind beim Hormonrezeptor (HR)-positiven Mammakarzinom häufig verstärkt aktiviert. Dadurch kann es zu vermehrter Zellproliferation und der Entwicklung einer Resistenz gegen die endokrine Therapie beim Mammakarzinom kommen. Werden CDK4 und CDK6 durch Palbociclib gehemmt, nimmt die Zellproliferation durch Hemmung verschiedener Signalwege ab (Fachinformation Ibrance®, 2018; Turner et al., 2017).

Zulassung und Präparat

Palbociclib wurde im November 2016 zentral durch die Europäische Kommission zugelassen. Als neuer Wirkstoff unterliegt Palbociclib zusätzlicher Überwachung und ist entsprechend mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet.

Das Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs. Dabei ist gleichzeitig die Therapie mit einem Aromatasehemmer erforderlich (Dosierung nach Fachinformation des jeweiligen Präparats) bzw. bei Frauen mit vorhergehender endokriner Therapie die Kombination mit Fulvestrant (zu Beginn alle zwei Wochen 500 mg intramuskulär, nach dem ersten Behandlungsmonat einmal monatlich). Bei prä- und perimenopausalen Frauen soll die endokrine Therapie außerdem mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden, um die Hormonproduktion in den Eierstöcken zu stoppen.

Das Präparat steht als Hartkapsel mit einer Dosierung zwischen 75 mg und 125 mg zur Verfügung. Palbociclib wird zyklisch angewendet: In den ersten drei Wochen liegt die empfohlene Dosierung bei 125 mg einmal täglich, gefolgt von einer Einnahmepause von sieben Tagen. Eine Dosisanpassung kann aufgrund von Nebenwirkungen erforderlich werden. Die Patientinnen sollten Palbociclib-Kapseln im Ganzen schlucken und bevorzugt im Verlauf einer Mahlzeit einnehmen, um die Bioverfügbarkeit zu erhöhen. Da starke CYP3A4-Inhibitoren den Abbau von Palbociclib hemmen, sollten die Patientinnen während der Behandlung auf Grapefruit und Grapefruitsaft verzichten (Fachinformation Ibrance®, 2018).

Informationen zum Indikationsgebiet

Für das Jahr 2014 verzeichnete das Robert Koch-Institut rund 69.000 Neuerkrankungen an Brustkrebs, von denen nur etwa 1 % auf Männer entfallen. Das mittlere Erkrankungsalter lag für Frauen bei 64 Jahren. Im gleichen Jahr starben rund 18.000 Menschen in Deutschland an Brustkrebs (RKI, 2017).

Histologisch betrachtet zeigen sich Krebserkrankungen der Brust bei 50 bis 75 % der Betroffenen als invasives duktales Karzinom, das die Milchgänge befällt. Bei etwa 5 bis 15 % der Brustkrebsfälle sind dagegen die Drüsenläppchen befallen (invasives lobuläres Karzinom). Daneben existieren auch Mischtypen und seltenere histologische Formen (Waks & Winer, 2019).

Anhand der molekularen Eigenschaften lassen sich Mammakarzinome in drei wesentliche Subtypen einteilen: Bei etwa 70 % der Erkrankungen lassen sich Hormonrezeptoren, aber keine Rezeptoren für HER2 nachweisen. Bei 15 bis 20 % der Karzinome finden sich – unabhängig vom Hormonrezeptor-Status – HER2-Rezeptoren. Etwa 15 % entfallen auf den triple-negativen Subtyp, bei dem sich weder HR- noch HER2-Rezeptoren nachweisen lassen (Waks & Winer, 2019). Eine noch stärkere Differenzierung der molekularen Subtypen findet sich etwa in der deutschen Mammakarzinom-Leitlinie. Neben Tumorgröße, Lymphknotenstatus, *Grading*,

Menopausenstatus und Alter werden der Hormonrezeptor- und der HER2-Status für die Therapieplanung herangezogen (DKG, 2017).

Bei Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen gehört eine endokrine Behandlung zum Therapiestandard. Im fortgeschrittenen Stadium können sich jedoch Resistenzen gegen die endokrine Therapie entwickeln (Turner et al., 2017).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Der Zulassung von Palbociclib liegen zwei pivotale randomisiert-kontrollierte doppelblinde Phase-III-Studien zugrunde. In beiden Untersuchungen litten die Frauen an HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium. Dazu gehörten sowohl lokoregionale rezidivierende Erkrankungen, die einer kurativen Therapie nicht zugänglich waren, als auch metastasierender 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 in einem Zyklus: 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.

Als primärer Endpunkt wurde das PFS beurteilt. In der Palbociclib-Gruppe lag mit Datenschnitt Februar 2016 nach einer medianen Beobachtungszeit von 23 Monaten das PFS bei median 24,8 Monaten, in der Placebo-Gruppe bei median 14,5 Monaten. Mit Datenschnitt Mai 2017 betrug das PFS nach einer medianen Beobachtungszeit von 38 Monaten mit Palbociclib median 27,6 Monate, mit Placebo 14,5 Monate. Der Unterschied zwischen den Gruppen war in beiden Analysen statistisch signifikant (EMA, 2016; Fachinformation Ibrance®, 2018).

Zum Zeitpunkt der Zulassung gab es für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben noch keine ausreichenden Daten, die Ergebnisse sollen voraussichtlich erst 2020 vorliegen.

Als sekundärer Endpunkt wurde auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich der beiden Behandlungsarme, jeweils in Bezug auf den Ausgangswert erhoben. Dazu kamen die beiden Fragebögen EQ-5D und FACT-B zum Einsatz. Allerdings 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 Goserelin behandelt.

Als primärer Endpunkt wurde das PFS beurteilt. Die aktuellsten veröffentlichten Daten liegen im europäischen Beurteilungsbericht mit Datenschnitt Oktober 2015 und einer medianen Beobachtungszeit von rund neun Monaten vor. Das PFS lag in der Palbociclib-Gruppe bei median 11,2 Monaten, in der Placebo-Gruppe bei median 4,6 Monaten. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (EMA, 2016).

Daten zum sekundären Endpunkt Gesamtüberleben wurden erst nach der Zulassung veröffentlicht (Datenschnitt April 2018). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 44,8 Monaten betrug das Gesamtüberleben in der Palbociclib-Gruppe median 34,9 Monate, in der Placebo-Gruppe median 28,0 Monate. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (Turner et al., 2018).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde als sekundärer Endpunkt mithilfe verschiedener Fragebögen erfasst: EORTC QLQ-C30 sowie dem begleitenden EORTC QLQ BR23. Dabei wurden jeweils die Veränderungen zum Ausgangswert im Vergleich der beiden Gruppen, getrennt nach den jeweiligen Subskalen mit Datenschnitt Dezember 2014 ausgewertet.

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich 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 der PALLAS-Studie wird derzeit der Nutzen von Palbociclib zusätzlich zu endokriner Therapie bei frühem Brustkrebs untersucht (NCT02513394).

In den Zulassungsstudien trat als häufigstes unerwünschtes Arzneimittelereignis Neutropenie auf, die bei rund einem Drittel der behandelten Patientinnen eine Dosisreduktion oder vorübergehende Therapieunterbrechung notwendig machte. Außerdem kam es häufig zu Fatigue, Infektionen, Leukopenie, Übelkeit und Erbrechen, Gelenkschmerzen, Entzündungen der Mundschleimhaut, Durchfall und Haarausfall. In den meisten Fällen handelte es sich um einen leichten oder moderaten Schweregrad (*Grade 1* bzw. *2*), Neutropenien und Leukopenien waren dagegen meist schwerwiegend (*Grade 3*) (EMA, 2016; Fachinformation Ibrance®, 2018).

Leitlinienempfehlungen

Die deutsche Leitlinie zum Mammakarzinom enthält einen Expertenkonsens, dass Palbociclib in Kombination mit Letrozol oder Fulvestrant beim metastasierten Mammakarzinom nach Progress unter einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer eingesetzt werden kann (DKG, 2017). Eine vergleichbare Empfehlung enthält auch die britische *NICE-Guideline*, allerdings nur für die Kombination von Palbociclib und einem Aromatasehemmer (NICE, 2017).

Die europäische ESMO-Leitlinie zur Behandlung des fortgeschrittenen Brustkrebs empfiehlt die Kombination von CDK4/6-Inhibitoren, darunter Palbociclib, als eine der bevorzugten Therapieoptionen in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant bei HR-positiven, HER2-negativen Tumoren (Cardoso et al., 2018).

Die ASCO-Leitlinie zur Behandlung des HR-positiven metastasierenden Mammakarzinoms sieht Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer als Therapieoption für Patientinnen, deren fortgeschrittene Erkrankung zuvor noch nicht behandelt worden war. In Kombination mit Fulvestrant kann Palbociclib bei Patientinnen zum Einsatz kommen, bei denen die Erkrankung während der Behandlung mit einem Aromatasehemmer fortgeschritten ist (Rugo et al., 2016).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Die frühe Nutzenbewertung von Palbociclib wurde für vier Subgruppen von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenen bzw. metastasierten 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 menopausalen 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 Tamoxifen, Anastrozol, Fulvestrant oder Letrozol (die beiden letzten nur bei Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung), Exemestan (letzteres nur bei Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung) oder Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur bei Progression nach Behandlung mit nicht-steroidalem Aromataseinhibitor, ohne symptomatische viszerale Metastasierung).

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 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. In der Gruppe A1 fand sich für patientenrelevante Endpunkte zum Nutzen kein Unterschied zwischen den Gruppen, allerdings bei den Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Palbociclib. In der Summe wurde auch für die Gruppe A1 kein Zusatznutzen anerkannt (IQWiG, 2017a).

Nach der mündlichen Anhörung erweiterte der G-BA seinen Auftrag an das IQWiG. Das erweiterte Gutachten kam jedoch zu keinem anderen Ergebnis (IQWiG, 2017b).

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

Im Herbst 2018 wurde nach Ablauf der Befristung für die Gruppen B1 und B2 das Verfahren neu eröffnet. Das Gutachten des IQWiG kam jedoch 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 hatte davon abweichend Ende März 2019 beschlossen, dass Fulvestrant bzw. Fulvestrant ohne weitere endokrine Therapien vor dem Hintergrund der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet ausnahmsweise als hinreichend geeigneter Komparator bewertet werden kann. Der Zusatznutzen wurde dennoch als **nicht belegt** eingestuft (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).

Versorgungsanalysen

Die Anzahl der verordneten Packungen nimmt seit der Markteinführung im Dezember 2016 nahezu kontinuierlich zu und erreicht im November 2017 mit 567 verordneten Packungen den höchsten Wert im betrachteten Zeitraum. Der G-BA-Beschluss zur frühen Nutzenbewertung im Mai 2017, der für Palbociclib keinen Zusatznutzen anerkannte, schlägt sich in der Anzahl der verordneten Packungen nicht nieder. Da bis Juli 2017 für den größten Teil der Verordnungen keine Angaben zur Packungsgröße vorliegen, lässt sich die Entwicklung nicht zuverlässig analysieren.

Abbildung 4.35: Verordnete Packungen Palbociclib je Monat nach Packungsgröße (2016 – 2017)

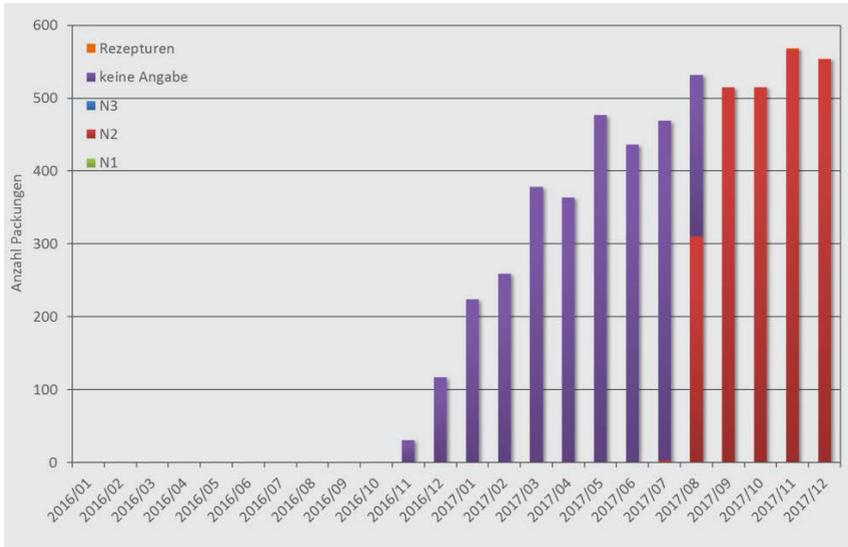
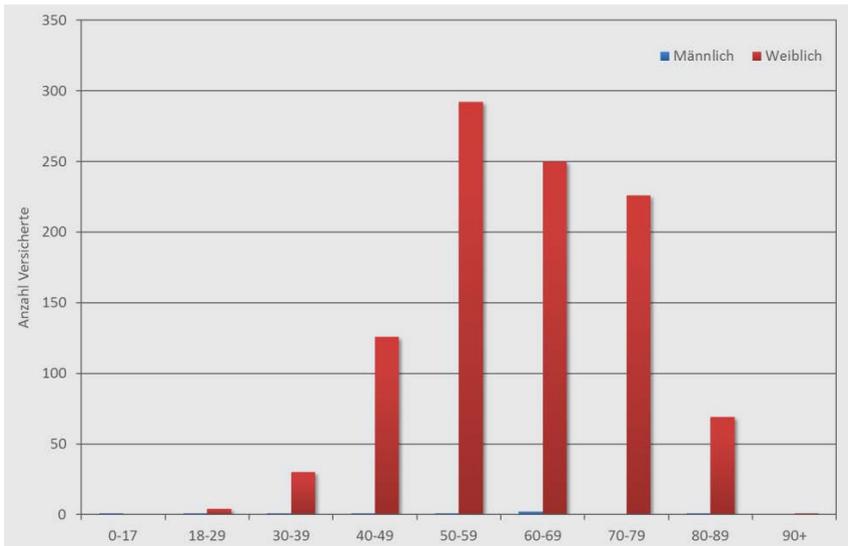


Abbildung 4.36: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Palbociclib nach Alter und Geschlecht (2017)



Entsprechend der Geschlechtsverteilung bei Brustkrebs erhalten fast ausschließlich Frauen Verordnungen von Palbociclib. Die höchsten Verordnungszahlen finden sich in den Altersgruppen 50 bis 79 Jahre.

Quellen

- 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.
- DKG Deutsche Krebsgesellschaft (2017). Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>, letzter Zugriff: 11.07.2019.
- 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. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 06.12.2018.
- 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.). *Arzneiverordnungs-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/beschlusse/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. *Annals of Oncology* 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](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. <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 (2017). Palbociclib|Ibrance [86] 2016. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/palbociclibibrancer862016/>, 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

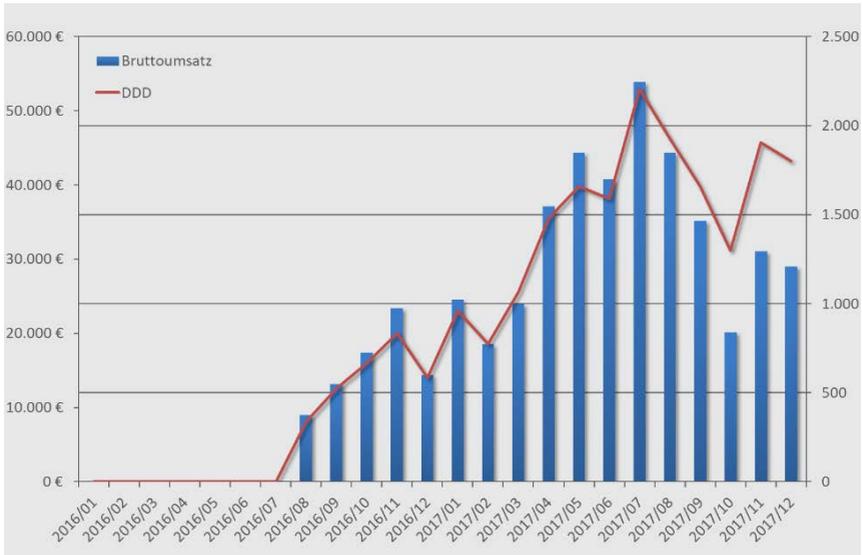
Kosten

Wirkstoff zu bewertendes Arzneimittel	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
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 4.37: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Pitolisant nach Monaten (2016 – 2017)



Wirkstoff und Pharmakologie

Pitolisant ist ein oral wirksamer Antagonist bzw. inverser Agonist am Histamin-H3-Rezeptor. Der Wirkstoff blockiert die Histamin-Autorezeptoren und verstärkt damit die Aktivität von histaminergen Neuronen im Gehirn. Diese Neurone finden sich vor allem im hinteren Hypothalamus und spielen eine wichtige Rolle für den Wachheitszustand. Daneben greift Pitolisant auch in weitere Neurotransmittersysteme ein und erhöht dadurch die Ausschüttung von Acetylcholin, Noradrenalin und Dopamin im Gehirn (Fachinformation Wakix®, 2018).

Zulassung und Präparat

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. Das Präparat steht in Form von Filmtabletten mit einer Dosis von 4,5 mg bzw. 18 mg Wirkstoff zur Verfügung.

Die Dosierung erfolgt einschleichend mit einer Anfangsdosis von 9 mg pro Tag, die nach einer Woche individuell je nach Ansprechen auf 4,5 mg pro Tag gesenkt oder auf 18 mg pro Tag erhöht werden kann. Nach einer weiteren Woche ist bei Bedarf eine weitere Erhöhung auf die maximale Tagesdosis von 36 mg möglich. Die Ta-

gesesamtdosis wird morgens auf einmal während des Frühstücks eingenommen. Dosisanpassungen sind bei Nieren- und Leberfunktionsstörungen notwendig.

Bei Kindern und Jugendlichen ist der Wirkstoff bisher nicht untersucht. In Schwangerschaft und Stillzeit darf Pitolisant nicht eingesetzt werden (Fachinformation Wakix®, 2018).

Informationen zum Indikationsgebiet

Narkolepsie ist eine chronische Schlafstörung, die vor allem durch exzessive Tages schläfrigkeit auffällt. Daneben können im Rahmen der Schlafstörung aber auch weitere Symptome auftreten wie nächtliche Schlafprobleme, Schlafparalysen, Halluzinationen beim Einschlafen oder Aufwachen. Unterschieden werden nach der aktuellen Klassifikation zwei Subtypen: Bei einer Narkolepsie vom Typ 1, die bei den meisten Patienten vorliegt, tritt neben den Schlafproblemen auch eine Kataplexie auf, bei der der Muskeltonus plötzlich stark abnimmt. Kataplexie-Episoden dauern in der Regel nur wenige Minuten und werden oft durch starke Emotionen ausgelöst. Sie können so selten wie „weniger als einmal jährlich“ oder häufiger als „20-mal pro Tag“ auftreten. Alternativ oder zusätzlich sind bei diesem Subtyp die Orexin-A-Spiegel im Liquor erniedrigt. Bei einer Typ-2-Narkolepsie treten dagegen keine Kataplexien auf und die Orexin-A-Spiegel sind auf normalem Niveau.

Wie die Erkrankung genau entsteht, ist bisher nicht ausreichend geklärt. Vermutlich spielen genetische Faktoren eine Rolle. Für eine Typ-1-Narkolepsie werden autoimmune Mechanismen diskutiert, allerdings fehlen direkte Belege. Als sekundäres Krankheitsbild kann sich eine Narkolepsie auf der Basis anderer Schädigungen des zentralen Nervensystems entwickeln.

Die Prävalenz liegt weltweit bei etwa 25 bis 50 Betroffenen pro 100.000 Einwohnern, in den kaukasischen Bevölkerungen in Europa und Nordamerika bei etwa 30 pro 100.000 Einwohnern. Damit zählt Narkolepsie zu den seltenen Erkrankungen. Von Narkolepsie sind Männer etwas häufiger betroffen als Frauen. Die Erkrankung manifestiert sich vorwiegend in der Adoleszenz und dem frühen Erwachsenenalter.

Die Erkrankung beeinträchtigt die Lebensqualität der Betroffenen beträchtlich. Narkolepsie ist außerdem mit einer Reihe von Komorbiditäten assoziiert wie psychischen Erkrankungen, Herzproblemen, obstruktive Schlaf-Apnoe und metabolischem Syndrom (Kornum et al., 2017).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung von Pitolisant beruht auf zwei pivotalen randomisiert-kontrollierten doppelblinden Studien an Erwachsenen mit Narkolepsie mit und ohne Kataplexie, die mindestens 14 von 24 Punkten auf der *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) aufwiesen. Bei diesem Instrument bewerten die Patienten die Wahrscheinlichkeit, in acht typischen Alltagssituation einzunicken oder -zuschlafen auf einer Skala von 0 bis 3 Punkten, maximal sind also 24 Punkte möglich. Ein Gesamtwert über 10 Punkte wird als erhöhte Tagesschläfrigkeit bewertet.

In beiden dreiarmigen Studien wurde Pitolisant jeweils mit Placebo und mit Modafinil verglichen. Während der Studiendauer von jeweils acht Wochen konnte die Dosis in den ersten drei Wochen individuell angepasst werden, in den letzten fünf Wochen war sie stabil. Primärer Endpunkt in beiden Studien waren die ESS-Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert, als ein sekundärer Endpunkt wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit Hilfe des EQ-5D VAS-Instruments bewertet (EMA, 2016).

An der HARMONY I-Studie nahmen 95 Patienten im medianen Alter zwischen 33 und 40 Jahren teil. Sie wurden im Verhältnis 1:1:1 auf die Behandlungsarme mit Placebo, Pitolisant (10 mg, 20 mg oder 40 mg, je nach individueller Dosierung) oder Modafinil (100 mg, 200 mg oder 400 mg, je nach individueller Dosierung) randomisiert.

Der ESS-Wert lag zu Beginn in den Gruppen zwischen 17,8 und 18,9 Punkten. Er reduzierte sich im Verlauf der Studie mit Placebo um 3,4 Punkte, mit Pitolisant um 5,8 Punkte und mit Modafinil um 6,9 Punkte. In der statistischen Auswertung schnitt Pitolisant statistisch signifikant besser ab als Placebo. Nicht-Unterlegenheit gegenüber Modafinil konnte jedoch nicht belegt werden. Im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachweisen (Dauvilliers et al., 2013).

Die Ergebnisse der HARMONY Ibis-Studie sind bisher nur im europäischen Beurteilungsbericht publiziert. An der Untersuchung nahmen 166 Patienten im mittleren Alter von 40 Jahren teil. Sie wurden im Verhältnis von 1:2:2 auf die drei Behandlungsarme mit Placebo, Pitolisant (5 mg, 10 mg oder 20 mg, je nach individueller Dosierung) bzw. Modafinil (100 mg, 200 mg oder 400 mg, je nach individueller Dosierung) randomisiert (EMA, 2016).

Der ESS-Wert lag zu Beginn in den Gruppen zwischen 18,1 und 18,3 Punkten. Er reduzierte sich im Verlauf der Studie mit Placebo um 3,6 Punkte, mit Pitolisant um 4,6 Punkte und mit Modafinil um 7,8 Punkte. In der statistischen Auswertung

konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pitolisant und Placebo festgestellt werden, die Nicht-Unterlegenheit gegenüber Modafinil wurde daraufhin nicht mehr getestet. Im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachweisen (EMA, 2016).

In den Zulassungsstudien traten vor allem unerwünschte neuropsychiatrische Arzneimittelereignisse auf. Zu den häufigsten gehörten Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Depression, Ängstlichkeit, Schwindel und Reizbarkeit. Häufig waren aber auch gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall (EMA, 2016).

Leitlinienempfehlungen

In der abgelaufenen deutschen Leitlinie zur Narkolepsie von 2012, die gerade überarbeitet wird, wird Pitolisant noch nicht erwähnt (AWMF, 2012).

Die britische NICE-Bewertung stellt lediglich Nutzen und Risiken von Pitolisant im Vergleich zu anderen Therapieoptionen für Narkolepsie dar, spricht aber keine explizite Empfehlung aus (NICE, 2017).

Darüber hinaus konnten keine internationalen Leitlinien zur Behandlung der Narkolepsie identifiziert werden, die Pitolisant erwähnen.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens zog der G-BA die pivotalen Zulassungsstudien sowie weitere supportive Studien heran. Auf dieser Basis kam das Gremium im Januar 2017 zu dem Beschluss, dass der **Zusatznutzen** von Pitolisant **nicht quantifizierbar** ist, weil sich das Ausmaß der positiven Effekte auf die Morbidität aufgrund methodischer Limitationen nicht sicher abschätzen lässt (G-BA, 2017).

Versorgungsanalysen

Nach der Markteinführung im August 2016 werden zunächst zunehmend mehr Packungen verordnet. Der höchste Wert im betrachteten Zeitraum liegt bei 90 Packungen im Juli 2017. Danach nimmt die Anzahl der verordneten Packungen zunächst wieder ab, steigt dann wieder leicht an und im Dezember 2017 werden schließlich 72 Packungen pro Monat verordnet.

Abbildung 4.38: Verordnete Packungen Pitolisant je Monat nach Packungsgröße (2016 – 2017)

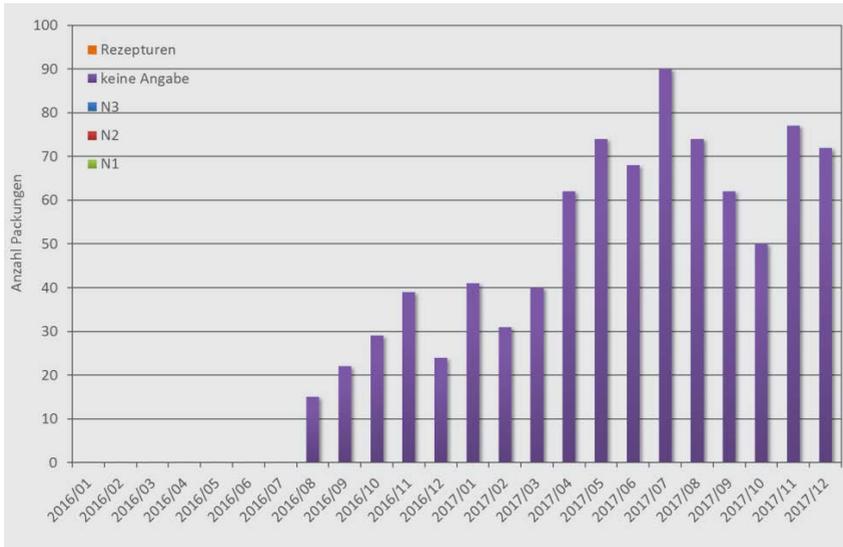
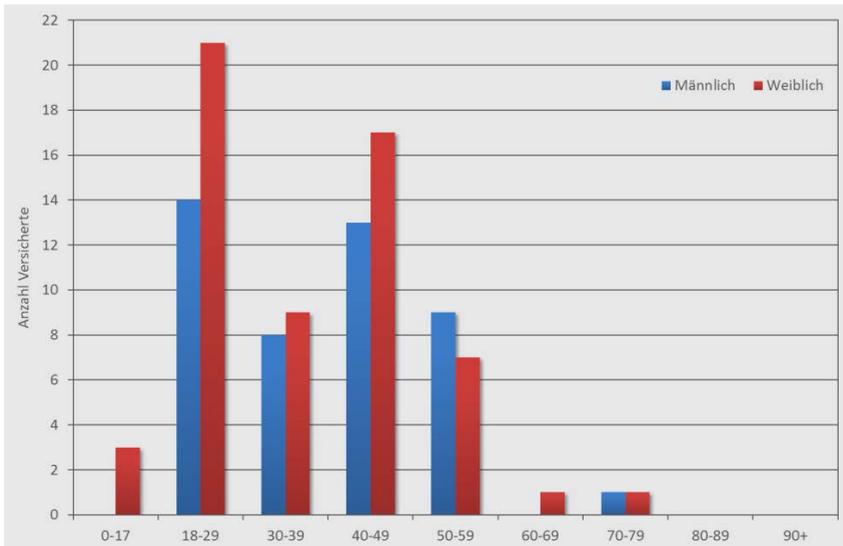


Abbildung 4.39: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Pitolisant nach Alter und Geschlecht (2017)



Im betrachteten Zeitraum erhalten mit etwas mehr als 100 Versicherten nur sehr wenige Menschen eine Verordnung von Pitolisant, worin sich der Status als *Orphan*-Arzneimittel widerspiegelt. In den meisten Altersgruppen sind Frauen häufiger vertreten als Männer. Die meisten Verordnungen erhalten Versicherte in den Altersgruppen 18 bis 29 Jahre sowie 40 bis 49 Jahre.

Quellen

AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2012). S1-Leitlinie Narkolepsie. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-056.html>, letzter Zugriff: 10.07.2019.

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 Neurol* 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. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 12.12.2018.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2017). Neue Arzneimittel 2016. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). *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.

Kornum BR, Knudsen S, Ollila HM, Pizza F, Jennum PJ, Dauvilliers Y, et al. (2017). Narcolepsy. *Nat Rev Dis Primers* 3: 16100. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.100>, letzter Zugriff: 10.07.2019.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2017). Narcolepsy with or without cataplexy in adults: pitolisant. Evidence summary. <https://www.nice.org.uk/advice/es8/resources/narcolepsy-with-or-without-cataplexy-in-adults-pitolisant-32181397189>, letzter Zugriff: 10.07.2019.

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

PZ – Pharmazeutische Zeitung (2016). Pitolisant | Wakix | 71 | 2016. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arnzeistoffe/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-Stadium 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 betragen 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 bezüglich Mortalität und gesundheitsbezogener Lebensqualität im zugelassenen Anwendungsgebiet. Die planmäßig bis August 2020 laufende LIFE-Studie vergleicht Sacubitril/Valsartan gegen Valsartan, untersucht jedoch die Änderung des NTproBNP-Spiegels und weist somit keinen mortalitätsbezogenen primären Endpunkt auf. Im Fokus stehen die in der Zulassungsstudie unterrepräsentierten Patienten mit NYHA-Stadium IV (ClinicalTrials.gov, 2019a). Des Weiteren soll die Studie PERSPECTIVE klären, ob Sacubitril/Valsartan einen negativen Einfluss auf die kognitive Funktion hat (ClinicalTrials.gov, 2019b). 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
 neuer Wirkmechanismus der Nephylisin-Inhibition erweitert die vorhandenen Therapieoptionen	 Mortalitätssenkung für Patienten ohne Diabetes mellitus in stark selektiertem Kollektiv	 wesentlich teurer als zVT trotz Verhandlung eines Erstattungsbetrags

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

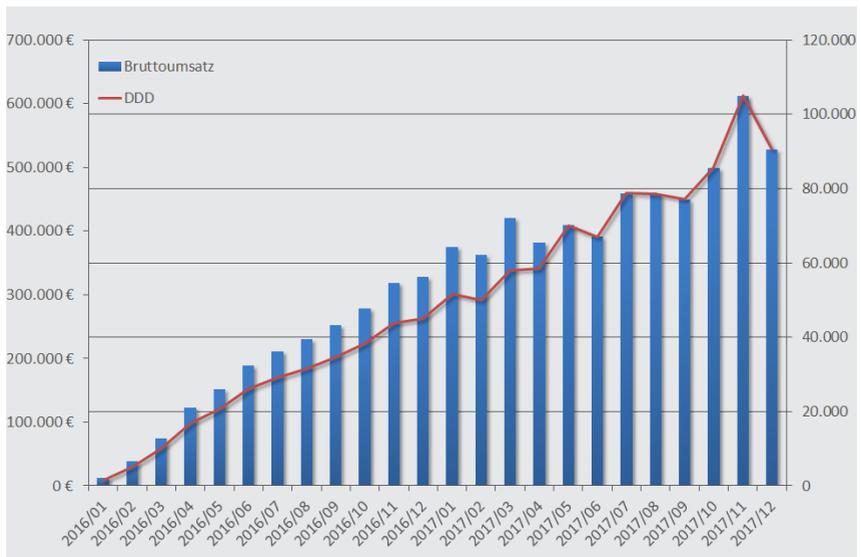
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Sacubitril/Valsartan	2x tgl. 97 mg/103 mg	365	2.063,52 €
+ Betablocker	gemäß Fachinformation		2.120,35 – 2.254,92 €
zVT			
ACE-Hemmer	gemäß Fachinformation	365	44,79 – 301,49 €
ACE-Hemmer	gemäß Fachinformation	365	
+ 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 Erstattungsbeitrages 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 4.40: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Sacubitril/Valsartan nach Monaten (2016 – 2017)



Wirkstoff und Pharmakologie

Die oral einzunehmende Fixkombination Sacubitril/Valsartan ist der erste Angiotensin-Rezeptor-Nepriilsin-Inhibitor (ARNI). Valsartan ist ein bereits seit 1996 zugelassener Vertreter der AT₁-Rezeptor-Antagonisten, Sacubitril hingegen der erste auf dem Markt verfügbare Nepriilsin-Inhibitor (EMA, 2010; EMA, 2015). In

früheren Studien wurde bereits Omapatrilat untersucht, ein ACE- und Nephilysin-Hemmer. Dieses gelangte jedoch nicht auf den Markt, da es gegenüber einem reinen ACE-Hemmer nicht überlegen war und mit einem erhöhten Risiko für An-gioödeme einherging (CHMP, 2015).

Es handelt sich bei Sacubitril um ein *prodrug*, dessen aktiver Metabolit LBQ657 das Enzym Nephilysin (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). Die Kombination mit Valsartan erfolgt, da neben den natriuretischen Peptiden auch Angiotensin II durch Nephilysin abgebaut wird. Eine alleinige Nephilysin-Hemmung würde folglich zu einem Anstieg der Angiotensin-II-Konzentration und damit zu einer unerwünschten Aktivierung des RAAS führen (Langenickel et al., 2012).

Zulassung und Präparat

Sacubitril/Valsartan wurde im November 2015 nach einer beschleunigten Beurteilung (*accelerated assessment*) zentral durch die EC zugelassen zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bei erwachsenen Patienten (CHMP, 2015; Fachinformation Entresto®, 2018). Die Markteinführung in Deutschland erfolgte im Januar 2016. Sacubitril/Valsartan steht unter dem Handelsnamen Entresto® als Filmtablette in den drei Dosierungen 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg und 97 mg/103 mg zur Verfügung. Die empfohlene Anfangsdosis liegt bei einmal täglich 49 mg/51 mg und sollte bei gegebener Verträglichkeit nach zwei bis vier Wochen verdoppelt werden, bis die Zieldosis von zweimal täglich 97 mg/103 mg erreicht ist. Aufgrund einer erhöhten Bioverfügbarkeit entsprechen hier 103 mg Valsartan 160 mg in anderen Tablettenformulierungen. Die Einnahme erfolgt unabhängig von den Mahlzeiten (Fachinformation Entresto®, 2018).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die Herzinsuffizienz ist dadurch definiert, dass das Herz nicht mehr in der Lage ist, den Organismus mit ausreichend Blut und damit genügend Sauerstoff zu versorgen, um den Stoffwechsel unter Ruhe- wie unter Belastungsbedingungen zu gewährleisten. Dabei kommt es zu komplexen neurohumoralen Veränderungen, mit denen der Organismus die Dysfunktion von Herz, Skelettmuskulatur und Niere zu kompensieren versucht. Bekannte Gegenregulationsmechanismen sind die Aktivie-

rung des sympatho-adrenergen Systems und des RAAS. Typische Symptome einer Herzinsuffizienz sind Dyspnoe, Müdigkeit und/oder Flüssigkeitsretention. Sie kann nach unterschiedlichen Kriterien eingeteilt werden: nach betroffener Herzhälfte (Linksherz-, Rechtsherz- oder globale Herzinsuffizienz), Verlauf (akut oder chronisch), Ursache (systolisch = mit reduzierter LVEF, diastolisch = mit erhaltener LVEF) und Schweregrad. Heute ist die Klassifizierung basierend auf Empfehlungen der *New York Heart Association* in die NYHA-Stadien I (asymptomatisch) bis IV (schwer) etabliert.

Die Ursachen der chronischen Herzinsuffizienz sind vielfältig. In 70 bis 90 % der Fälle liegt eine KHK oder eine arterielle Hypertonie zugrunde. Die Prävalenz ist stark altersabhängig. In der Altersgruppe 65 bis 74 Jahre sind niederländischen Daten zufolge 2,8 % der Frauen und 3,7 % der Männer von einer symptomatischen Herzinsuffizienz betroffen. Der Anteil steigt in der Altersgruppe 85 bis 94 Jahre auf 15,7 % (Frauen) bzw. 8,0 % (Männer). Genaue Zahlen für Deutschland sind nicht verfügbar. Insgesamt hält sich das Geschlechterverhältnis bei Herzinsuffizienzpatienten die Waage, jedoch sind Männer etwa doppelt so häufig von einer systolischen Herzinsuffizienz betroffen wie Frauen (NVL, 2017). Schottischen Daten zufolge stirbt rund jeder zweite Herzinsuffizienz-Patient binnen 5 Jahren (Mamas et al., 2017). Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes nahm die Herzinsuffizienz 2016 mit einem Anteil von 4,4 % Platz 4 der Todesursachen ein (Statistisches Bundesamt - Destatis, 2016).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung von Sacubitril/Valsartan beruht auf der PARADIGM-HF-Studie (Sponsor: Novartis, NCT 01035255), einer multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie an Herzinsuffizienz-Patienten mit NYHA-Stadium II bis IV zum Zeitpunkt des Screenings und reduzierter Ejektionsfraktion. Untersucht wurde Sacubitril/Valsartan zweimal täglich 200 mg (97 mg/103 mg) versus Enalapril zweimal täglich 10 mg jeweils zusätzlich zur empfohlenen Therapie. Die Dosierung des enthaltenen Valsartans entspricht unter Beachtung der Bioverfügbarkeit der Höchstdosis eines Valsartan-Monopräparates von zweimal täglich 160 mg, die gewählte Dosierung für Enalapril liegt hingegen unterhalb der zugelassenen Höchstdosis von zweimal täglich 20 mg. Eine Besonderheit im Studiendesign waren die beiden *run-in*-Phasen, die nacheinander zunächst mit Enalapril und anschließend mit Sacubitril/Valsartan stattfanden. Rund 20 % der anfänglich 10.513 Teilnehmer schieden dadurch bereits vor der Randomisierung aus. Nach der Randomisierung wiesen knapp 5 % der Patienten NYHA-Stadium I auf. Der Anteil der Patienten mit NYHA-Stadium IV lag bei < 1 %, sodass die Aussagekraft der Studie für beide Patientenpopulationen stark eingeschränkt ist. Des Weiteren waren Frauen mit rund einem Fünftel der Studienteilnehmer gering

repräsentiert. 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 betragen im Mittel rund 375 mg Sacubitril/Valsartan und 19 mg Enalapril verteilt auf zwei Gaben. 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. Eine weitere Subgruppenanalyse zeigt, dass das Vorhandensein von Diabetes einen Einfluss bezüglich der kardiovaskulären Mortalität hat ($p < 0,05$ für die Interaktion). Numerisch ist sie unter Sacubitril/Valsartan geringer, allerdings nicht signifikant. Für die Subgruppe Westeuropa ergeben sich ebenfalls Unsicherheiten in der Aussagekraft, da sowohl für den primären Endpunkt als auch für die kardiovaskuläre Mortalität zwar Tendenzen, aber keine signifikanten Vorteile zugunsten von Sacubitril/Valsartan feststellbar sind. 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 fünf Punkten definiert (McMurray et al., 2014).

Die im Februar 2019 publizierte PIONEER-HF-Studie (Sponsor: Novartis, NCT 02554890) untersuchte Sacubitril/Valsartan versus Enalapril bei 881 Herzinsuffizienz-Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion, die wegen einer akuten Dekompensation hospitalisiert und wieder stabilisiert wurden. Als primärer Endpunkt diente ein Surrogat-Parameter, die Senkung des NT-proBNP-Spiegels nach vier und acht Wochen. Unter Sacubitril/Valsartan fiel der Wert jeweils signifikant stärker als unter Enalapril. Als einer der exploratorischen Endpunkte wurde der kombinierte Endpunkt klinischer Ereignisse wie beispielsweise Tod, Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und Implantation eines LVAD (*left ventricular assist device*) erfasst. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Sacubitril/Valsartan und Enalapril (Velazquez et al., 2019).

Head-to-head-Vergleiche mit Valsartan bezüglich Mortalität und gesundheitsbezogener Lebensqualität liegen für das zugelassene Anwendungsgebiet bisher nicht vor. Die planmäßig bis August 2020 laufende LIFE-Studie vergleicht Sacubitril/

Valsartan gegen Valsartan, untersucht jedoch die Änderung des NTproBNP-Spiegels und weist somit keinen mortalitätsbezogenen primären Endpunkt auf. Im Fokus stehen die in der Zulassungsstudie unterrepräsentierten Patienten mit NYHA-Stadium IV (ClinicalTrials.gov, 2019a). Des Weiteren soll die Studie PERSPECTIVE klären, ob Sacubitril/Valsartan einen negativen Einfluss auf die kognitive Funktion hat (ClinicalTrials.gov, 2019b). Die FDA hatte im Rahmen der Zulassung die Durchführung einer klinischen Studie zum möglichen Risiko für kognitive Dysfunktionen beauftragt (FDA, 2015). Die Studie wird voraussichtlich im Mai 2022 abgeschlossen. Hintergrund ist, dass Neprilysin an der Clearance von Beta-Amyloid ($A\beta$) aus dem Gehirn und Liquor beteiligt ist. Dies ist möglicherweise relevant, da sogenannte Beta-Amyloid-Plaques im Zusammenhang mit Morbus Alzheimer auftreten. Die Anwendung von Sacubitril/Valsartan einmal täglich über zwei Wochen bei gesunden Probanden ging im Vergleich zu Placebo mit einer Erhöhung von $A\beta_{1-38}$ im Liquor einher. Die klinische Bedeutung dieses Ergebnisses ist jedoch bisher nicht bekannt (Fachinformation Entresto®, 2018).

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.

Das Studienprogramm zu Sacubitril/Valsartan umfasst neben der zugelassenen Indikation weitere, aktuell nicht zugelassene Anwendungsgebiete, darunter die chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion und die essentielle Hypertonie. Die kürzlich abgeschlossene PARAGON-HF-Studie untersuchte Sacubitril/Valsartan 200 mg (97 mg/103 mg) zweimal täglich gegen Valsartan 160 mg zweimal täglich bei 4.822 Herzinsuffizienz-Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion ($\geq 45\%$). Der kombinierte primäre Endpunkt umfasste die beiden Ereignisse Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und kardiovaskulärer Tod. Als einer der sekundären Endpunkte wurde mittels KCCQ die Lebensqualität erfasst. Für beide genannten Endpunkte ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Sacubitril/Valsartan und Valsartan (Solomon et al., 2019). Zusätzlich zur PARAGON-HF-Studie untersucht die noch laufende PARALLAX-Studie Sacubitril/Valsartan bei Herzinsuffizienz-Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion, jedoch ist der primäre Endpunkt nicht mortalitätsbezogen, sondern zielt auf Änderungen des NT-proBNP-Spiegels und der 6-Minuten-Gehstrecke ab. Komparatoren sind dabei Enalapril und Valsartan. Die Studie soll im Dezember 2019 abgeschlossen werden (ClinicalTrials.gov, 2019c).

Zur essentiellen Hypertonie wurden bereits sieben Phase-III-Studien abgeschlossen. Zwei kleine Studien (NCT01646671, NCT01593787) wiesen keine Kontrolle auf (ClinicalTrials.gov, 2019d; ClinicalTrials.gov, 2019e). Eine weitere Studie untersuchte Sacubitril/Valsartan als *add-on* zu Amlodipin, bei Patienten, die auf Amlodipin nicht adäquat ansprachen (NCT01663233). Erwartungsgemäß sank der systolische Blutdruck unter der Kombinationsbehandlung stärker als unter der Amlodipin-Monotherapie (Wang et al., 2017). Vier Studien verglichen Sacubitril/Valsartan gegen Olmesartan (NCT01599104, NCT01615198, NCT01785472, NCT01876368). Der mittlere systolische Blutdruck wurde nach acht Wochen bzw. in der Studie NCT01615198 nach zehn Wochen verglichen. Sacubitril/Valsartan senkte diesen um 2,33 mmHg bis 7,0 mmHg stärker als Olmesartan (Rakugi et al., 2014; Supasyndh et al., 2017; ClinicalTrials.gov, 2019f; Cheung et al., 2018). Direkte Vergleiche mit Valsartan im Rahmen von Phase-III-Studien liegen bisher nicht vor.

Leitlinienempfehlungen

In der Nationalen VersorgungsLeitlinie zur chronischen Herzinsuffizienz nimmt Sacubitril/Valsartan eine Stellung als Reservemittel ein. Es wird als Ersatz für einen ACE-Hemmer (oder AT₁-Antagonisten) empfohlen bei NYHA-Stadium II bis IV, wenn trotz leitliniengerechter Kombinationstherapie mit einem ACE-Hemmer (oder AT₁-Antagonist) plus Betablocker und gegebenenfalls MRA die Symptomatik persistiert (NVL, 2017). Die europäische Leitlinie geht damit konform, verweist aber zusätzlich auf die Ein- und Ausschlusskriterien der PARADIGM-HF-Studie und fordert, dass die Patienten erhöhte Werte für natriuretische Peptide aufweisen und die Einnahme von zwei Mal täglich 10 mg Enalapril tolerieren sollen (Ponikowski et al., 2016).

In der US-amerikanischen Leitlinie der Fachgesellschaften ACC, AHA und HFSA wird Sacubitril/Valsartan ebenso wie ACE-Hemmer und AT₁-Antagonisten als Therapieoption für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion genannt, allerdings mit geringerem Evidenzgrad. Für Patienten im NYHA-Stadium II oder III, die einen ACE-Hemmer oder AT₁-Antagonisten vertragen, gehen die Autoren der Leitlinie einen Schritt weiter und empfehlen explizit die Umstellung von dem jeweiligen Wirkstoff auf Sacubitril/Valsartan zur weiteren Mortalitäts- und Morbiditätssenkung (Yancy et al., 2017).

Sacubitril/Valsartan wird in der Leitlinie des britischen NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) als eine Therapieoption für Herzinsuffizienz-Patienten im NYHA-Stadium II bis IV mit einer Ejektionsfraktion $\leq 35\%$ empfohlen, wenn diese bereits auf einen ACE-Hemmer oder AT₁-Antagonisten eingestellt sind. Die Therapie sollte von einem Facharzt begonnen werden (NICE, 2018).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Das IQWiG nahm im März 2016 erstmalig eine Nutzenbewertung für Sacubitril/Valsartan vor. Als zweckmäßige Vergleichstherapie dienten ACE-Hemmer, sofern angezeigt in Kombination mit einem Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungstatus. Das IQWiG attestierte zunächst einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (IQWiG, 2016a). Im Stellungnahmeverfahren wurde auf die mögliche Bedeutung des Subgruppenmerkmals „Diagnose eines Diabetes mellitus“ hingewiesen. Daraufhin erstellte das IQWiG im Mai 2016 erneut ein Gutachten. Es fand für Patienten ohne Diabetes mellitus einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Patienten mit Diabetes mellitus einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (IQWiG, 2016b). Der G-BA wich in seinem Beschluss vom Juni 2016 hinsichtlich der Aussagesicherheit ab. Für Patienten ohne Diabetes mellitus stellte der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Sacubitril/Valsartan gegenüber einem ACE-Hemmer (Enalapril) – jeweils in Kombination mit einem Betablocker – fest. Tragende Gründe dafür waren die in der PARADIGM-HF-Studie gezeigte moderate Verlängerung des Gesamtüberlebens, die geringe Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und die Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen. Für Patienten mit Diabetes mellitus sah der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**. Der Unterschied ist darin begründet, dass bei dieser Subgruppe die Senkung der Gesamtmortalität gegenüber der zVT nicht signifikant war (G-BA, 2016).

Versorgungsanalysen

Die Anzahl verordneter Packungen Sacubitril/Valsartan nimmt im betrachteten Zeitraum kontinuierlich zu. Ab März 2016 lässt sich eine vermehrte Verordnung von Packungen ohne Normgröße feststellen. Mit hoher Wahrscheinlichkeit liegt dies darin begründet, dass alle Packungen zu 28 Stück, welche zunächst als N1 gekennzeichnet waren, durch eine Änderung der Messzahlen keine Normgröße mehr hatten. Erst ab Juni 2016 waren neue Packungen zu 20 Stück mit der Normgröße N1 im Handel (Lauer-Fischer, 2019). Auffällig ist zudem der recht hohe Verordnungsanteil der Packungsgröße N2 (56 Tabletten) im Verhältnis zur N3 (196 Tabletten). Dies kann als Hinweis gewertet werden, dass nur ein relativ kleiner Anteil der Patienten stabil auf Sacubitril/Valsartan als Dauertherapie eingestellt wurde.

Abbildung 4.41: Anzahl verordneter Packungen Sacubitril/Valsartan je Monat nach Packungsgrößen (2016 – 2017)

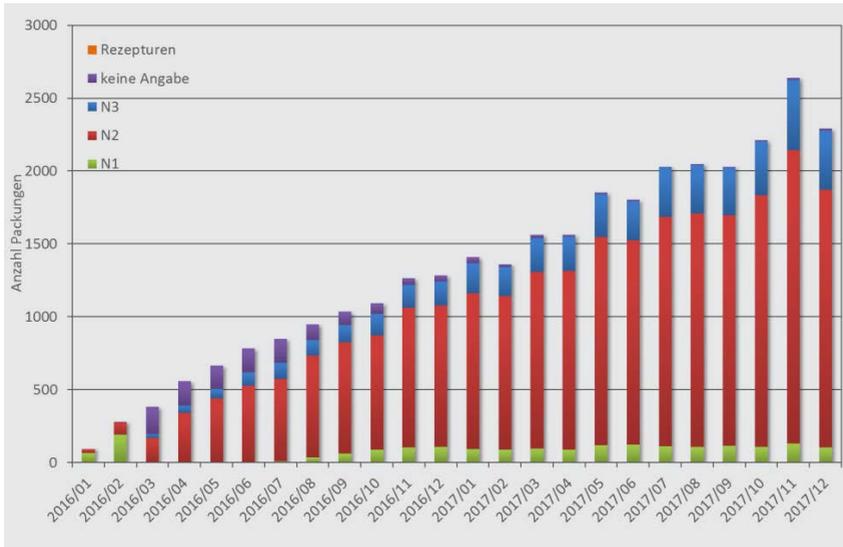
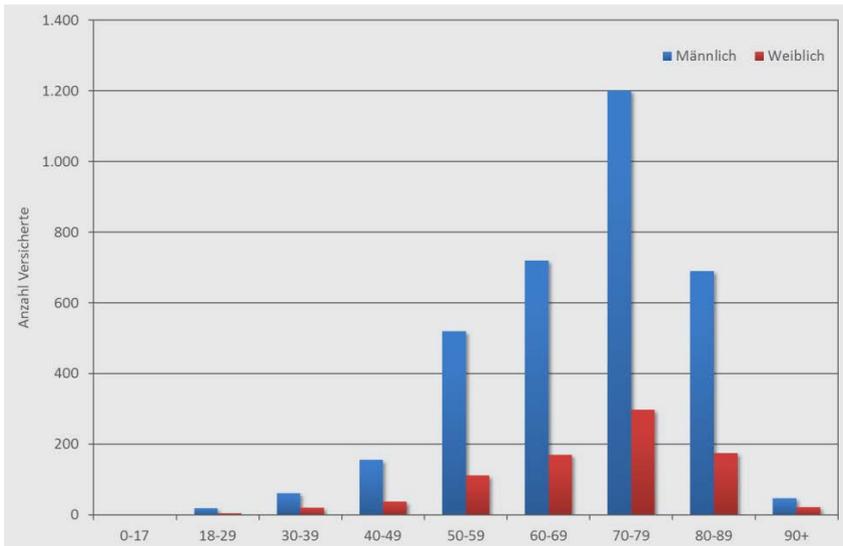


Abbildung 4.42: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Sacubitril/Valsartan nach Alter und Geschlecht



Die Verordnungszahlen spiegeln die stark altersabhängige Prävalenz der Herzinsuffizienz wider und sind in der Altersgruppe von 70 bis 79 Jahren am höchsten. Männer erhalten Sacubitril/Valsartan deutlich häufiger als Frauen. Dies lässt sich vorwiegend dadurch erklären, dass Männer etwa doppelt so häufig von einer systolischen Herzinsuffizienz – also einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion – betroffen sind wie Frauen.

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.
- Cheung DG, Aizenberg D, Gorbunov V, Hafeez K, Chen C-W, Zhang J (2018). Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in patients with essential hypertension uncontrolled by olmesartan: A randomized, double-blind, 8-week study. J Clin Hypertens 20(1): 150–158.
- 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). EntrestoTM (LCZ696) In Advanced Heart Failure (LIFE Study) (HFN-LIFE), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02816736>, letzter Zugriff: 26.09.2019.letzter Zugriff: 13.03.2019.
- ClinicalTrials.gov (2019b). 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.
- ClinicalTrials.gov (2019c). A Randomized, Double-blind Controlled Study Comparing LCZ696 to Medical Therapy for Comorbidities in HFpEF Patients (PARALLAX). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03066804>, letzter Zugriff: 27.07.2019.
- ClinicalTrials.gov (2019d). Safety and Tolerability and Efficacy of LCZ696 in Japanese Hypertensive Patients With Renal Dysfunction. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01593787>, letzter Zugriff: 27.07.2019.
- ClinicalTrials.gov (2019e). Safety and Tolerability and Efficacy of LCZ696 in Japanese Severe Hypertensive Patients. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01646671>, letzter Zugriff: 27.07.2019.
- ClinicalTrials.gov (2019f). Efficacy and Safety of LCZ696 in Comparison to Olmesartan in Asian Patients With Essential Hypertension. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01785472>, letzter Zugriff: 27.07.2019.
- 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.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2017). Neue Arzneimittel 2016. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) (2017). Arzneierordnungs-Report 2017. Berlin, Heidelberg: Springer: 55-135.
- 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.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016a). [A15-60] Sacubitril/Valsartan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1313/Sacubitril-Valsartan_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf, letzter Zugriff: 16.01.2019.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016b). [A15-60] Sacubitril/Valsartan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Addendum. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1411/Addendum%20zur%20Nutzenbewertung%20des%20IQWiG_Sacubitril_Valsartan.pdf, letzter Zugriff: 23.01.2019.
- Langenickel TH, Dole WP (2012). Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. *Drug Discov Today* 9(4): 131–139.
- 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.
- 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.
- Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, Coutts A, Wilde K, Burton C et al. (2017). Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur Heart Fail* 19(9): 1095–1104.
- McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. (2014). Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *NEJM* 371(11): 993–1004.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2019). Chronic heart failure in adults: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng106/chapter/Recommendations>, letzter Zugriff: 01.02.2019.
- NVL – Nationale VersorgungsLeitlinie (2017). Chronische Herzinsuffizienz. Langfassung. 2. Auflage, Version 3. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-006l_s3_Chronische_Herzinsuffizienz_2018-04.pdf, letzter Zugriff: 13.01.19.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 37(27): 2129–2200.
- Prescrire Int. (2017). Sacubitril + valsartan (Entresto®) in chronic heart failure. Favourable results in highly selected patients. *Prescrire Int.* 26(179): 33–37.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Arzneistoffe: Sacubitril/Valsartan | Entresto® | 53 | 2016. <https://www.pharmaz-eutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/sacubitrilvalsartanentresto532016/>, letzter Zugriff: 12.12.2018.
- Rakugi H, Kario K, Yamaguchi M, Okino N, Gotou H, Zhang J (2014). Abstract 474: Efficacy and Safety of LCZ696 Compared with Omesartan in Japanese Patients with Systolic Hypertension. *Hypertension.* 64(1): A474.

- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP et al. (2019). Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*.
- Statistisches Bundesamt - Destatis (2016). Häufigste Todesursachen 2016.
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html>, letzter Zugriff: 01.02.2019.
- Supasyndh O, Wang J'a, Hafeez K, Zhang Y, Zhang J, Rakugi H (2017). Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) Compared With Olmesartan in Elderly Asian Patients (≥65 Years) With Systolic Hypertension. *Am J Hypertens* 30(12): 1163–1169.
- Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K et al. (2019). Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *NEJM* 380(6): 539–548.
- Wang J-G, Yukisada K, Sibulo A, Hafeez K, Jia Y, Zhang J (2017). Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) add-on to amlodipine in Asian patients with systolic hypertension uncontrolled with amlodipine monotherapy. *J Hypertens* 35(4): 877–885.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM et al. (2017). 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 136(6): 137–161.

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).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Weitere Therapieoption bei PAH  	 ZN nicht belegt  	 teils teurer, 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	Prescribe	PZ
C	–	–	Not acceptable	Schrittinovation

Kosten

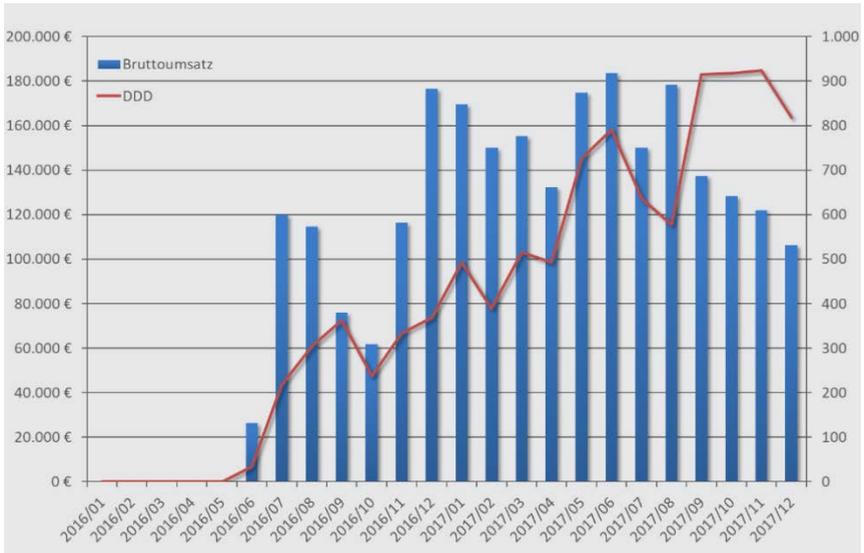
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Selexipag	2x tgl. 200 – 1.600 µg	365	38.119,99 €*
zVT			
Iloprost	6 – 9x tgl. Inhalation	365	76.321,35 – 114.482,03 €
Riociguat	3x tgl. 2,5 mg	365	33.525,44 €
Tadalafil	1x tgl. 40 mg	365	4.406,85 €
Sildenafil	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 4.43: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Selexipag nach Monaten (2016 – 2017)



Wirkstoff und Pharmakologie

Selexipag ist ein selektiver Agonist an Prostacyclin (= Prostaglandin I_2 , PGI_2)-Rezeptoren. Bei Stimulation dieser Rezeptoren weiten sich die Pulmonalarterien, Zellproliferation und Fibrose werden gehemmt. Damit greift der Wirkstoff in wichtige Pathomechanismen der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) ein. Durch die hohe Selektivität für den PGI_2 -Rezeptor kann Selexipag im Gegensatz zu anderen unselektiven Prostacyclin-Analoga oral angewendet werden (EMA, 2016; Fachinformation Uptravi®, 2018).

Zulassung und Präparat

Selexipag wurde im Mai 2016 zentral durch die Europäische Kommission zur Langzeitbehandlung der PAH bei erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklasse II bis III zugelassen. Ursprünglich hatte der pU eine Einstufung als *Orphan*-Arzneimittel beantragt, den Antrag jedoch im Verlauf des Zulassungsverfahrens zurückgezogen (EMA, 2016).

Der Wirkstoff kann dabei in Kombinationstherapie bei solchen Patienten eingesetzt werden, deren Erkrankung durch Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und/oder Phosphodiesterase (PDE)-5-Hemmer nicht ausreichend kontrolliert wird.

Wenn diese Wirkstoffklassen bei Patienten nicht infrage kommen, kann Selexipag auch in Monotherapie zum Einsatz kommen.

Selexipag liegt in Form von Filmtabletten mit einem Gehalt zwischen 200 und 1.600 µg Wirkstoff vor. Die Dosis wird jeweils patientenindividuell festgelegt und bis zur höchsten verträglichen Menge auftitriert. Die Anfangsdosis liegt bei zweimal täglich 200 µg, die jeweils zu einer Mahlzeit im Abstand von etwa zwölf Stunden eingenommen werden. Dabei dürfen die Filmtabletten nicht zerteilt oder zerkaut werden. Bei der anschließenden Dosissteigerung, jeweils im Abstand von einer Woche, sollte die erste höhere Dosis jeweils am Abend eingenommen werden. Treten während der Dosissteigerung dosisabhängige Nebenwirkungen auf, sollte die Dosis auf das vorher verträgliche Niveau reduziert werden. Als Unterstützung für die Dosisfindung stellt der pU Schulungsmaterial für Ärzte, Apotheker und Patienten bereit. Die maximale Tagesdosis liegt bei 1.600 µg zweimal täglich (Fachinformation Uptravi®, 2018).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die PAH ist eine Form des Lungenhochdrucks, bei der der pulmonal arterielle Mitteldruck und der Lungengefäßwiderstand erhöht sind, der pulmonal arterielle Verschlussdruck jedoch im normalen Bereich liegt. Durch den erhöhten Gefäßwiderstand steigt die Nachlast des rechten Herzventrikels. Die häufigste Todesursache bei Patienten mit PAH ist Rechtsherzversagen.

Die Erkrankung kann idiopathisch auftreten oder hereditär bedingt sein. Außerdem ist das Auftreten u.a. mit Bindegewebserkrankungen, portaler Hypertension, angeborenen Herzfehlern oder einer HIV-Infektion assoziiert. Pathomechanistisch spielen neben der Vasokonstriktion auch die vaskuläre Zellproliferation und Hypertrophie eine wichtige Rolle.

Wichtigstes Symptom einer PAH ist eine fortschreitende Atemnot bei Belastung, die oft mit Müdigkeit und Abgeschlagenheit einhergeht. Im weiteren Verlauf können weitere Beschwerden hinzukommen, etwa Atemnot beim Bücken oder Synkopen.

Die aktuelle Klassifikation der WHO unterscheidet je nach Schweregrad der Beschwerden vier Funktionsklassen: In Klasse I wird die körperliche Aktivität durch die Erkrankung nicht beeinträchtigt. Patienten in Klasse II haben in Ruhe keine Beschwerden, allerdings können bei Alltagsaktivitäten bereits Atemnot, Erschöpfung, Brustschmerzen oder Präsynkopen auftreten. In Klasse III ist die körperliche Aktivität spürbar eingeschränkt, da schon bei leichterer Belastung Symptome auftreten. Bei Patienten in Klasse IV können Symptome bereits in Ruhe auftreten.

und die Betroffenen spüren Beschwerden bei jeglicher Art von körperlicher Aktivität. In diesem Stadium zeigen sich deutliche Anzeichen einer Rechtsherzinsuffizienz.

In Deutschland lag die Inzidenz der PAH 2014 bei 3,9 Fällen pro 1 Mio. Erwachsener, die Prävalenz bei 25,9 Fällen pro 1 Mio. Erwachsener. Der Altersdurchschnitt bei Diagnosestellung liegt bei etwa 65 Jahren. Frauen sind etwa viermal häufiger von PAH betroffen als Männer, allerdings ist das Überleben bei Männern schlechter (EMA, 2016; Galiè et al., 2016; Hoepfer et al., 2017; Thenappan et al., 2018).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung beruht auf der randomisiert-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie GRIPHON, an der 1156 Patienten mit PAH im mittleren Alter von rund 48 Jahren teilnahmen. Etwa 80 % waren Frauen. Die Erkrankung konnte idiopathisch, hereditär oder durch andere Ursachen bedingt sein, bei der Mehrzahl der Teilnehmer wurde der Schweregrad als WHO-Funktionsklasse II oder III eingestuft. Prostacyclin-Analoga waren als Begleitmedikation ausgeschlossen, die Einnahme von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, PDE-5-Hemmern oder beidem in stabiler Dosierung war möglich.

Die Teilnehmer erhielten Selexipag oder Placebo, bis ausreichend viele Ereignisse des primären Endpunktes (Komposit aus Tod oder PAH-bedingter Komplikation) erreicht waren. Die mediane Behandlungszeit lag bei rund 64 Wochen in der Placebo-Gruppe und rund 71 Wochen in der Selexipag-Gruppe. Die Dosierung von Selexipag lag zu Beginn bei 200 µg zweimal täglich und konnte innerhalb der ersten zwölf Wochen bis zur maximal verträglichen Dosis gesteigert werden. Die individuell festgelegte Dosis konnte erst wieder ab der 26. Behandlungswoche weiter gesteigert werden, eine Dosisreduktion war jederzeit möglich. Über die gesamte Studiendauer lag die höchste zulässige Dosierung bei 1.600 µg zweimal täglich.

Der primäre Endpunkt trat bei 27 % der Patienten in der Selexipag-Gruppe und bei 41,6 % in der Placebo-Gruppe auf. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant und hauptsächlich durch Fortschreiten der Erkrankung und Hospitalisierung bedingt (EMA, 2016; Sitbon et al., 2015).

In der Selexipag-Gruppe wurden für den primären Endpunkt nominell mehr Todesfälle gezählt. Der europäische Beurteilungsbericht kommt auf der Basis zusätzlicher Analysen und Modellierungen zum dem Schluss, dass dieses Ergebnis vermutlich am ehesten durch informative Zensurierung und/oder Zufall entstanden ist. Weil nur sehr wenige Teilnehmer mit PAH der WHO-Funktionsklassen I und IV an der

Studie teilnahmen, wurde die Zulassung nicht für diese Patientengruppen erteilt (EMA, 2016).

In der Zulassungsstudie traten als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse Kopfschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Kiefer- und Muskelschmerzen, Schmerzen in den Beinen und Gelenken sowie Flush auf. Da während der Behandlung diese Nebenwirkungen meistens bei der Auftitrierung der Dosierung auftreten und eine vorübergehende Dosisreduktion notwendig machten, wurde der pU beauftragt, entsprechendes Schulungsmaterial für Ärzte, Apotheker und Patienten zu entwickeln. Sicherheitsdaten für Patienten ab 75 Jahre oder mit Leberinsuffizienz sind begrenzt (EMA, 2016).

Im Juni 2017 wurde ein Roter-Hand-Brief zu möglichen Interaktionen veröffentlicht. Starke CYP2C8-Inhibitoren wie etwa Gemfibrozil lassen die Exposition mit Selexipag stark ansteigen, da der Wirkstoff und sein aktiver Metabolit über CYP2C8 verstoffwechselt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Selexipag mit starken CYP2C8-Inhibitoren ist deshalb kontraindiziert (Actelion, 2017). Die Fachinformation wurde entsprechend geändert (Fachinformation Uptravi®, 2018).

Leitlinienempfehlungen

Eine europäische Leitlinie der *European Society of Cardiology* (ESC) und der *European Respiratory Society* (ERS) empfiehlt Selexipag als Monotherapie für Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklassen II und III bzw. für die gleiche Patientengruppe als *Add-on* zu Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und/oder PDE-5-Hemmern. Bei WHO-Funktionsklasse IV stellt Selexipag als Bestandteil einer sequentiellen Kombinationstherapie nach dieser Leitlinie eine Therapieoption dar (Galiè et al., 2016). Diese Leitlinienempfehlung ist allerdings nicht von der Zulassung abgedeckt.

Eine kanadische Bewertung sieht einen Stellenwert für Selexipag als Drittlinien-Therapie der PAH in den WHO-Funktionsklassen II bis III, wenn Erst- und Zweitlinien-Therapien die Erkrankung nicht ausreichend kontrollieren (CADTH, 2016). Zu einer vergleichbaren Einstufung kommt auch eine Bewertung des britischen NICE (NICE, 2018).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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. Der pU legte für die Nutzenbewertung die GRIPHON-Studie vor. Das im September 2016 veröffentlichte Gutachten des IQWiG konnte auf Basis dieser Daten jedoch

keinen Zusatznutzen für Selexipag feststellen, da in der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht sachgerecht umgesetzt wurde (IQWiG, 2016).

Der G-BA folgte dieser Einschätzung und beschloss im Dezember 2016, dass ein Zusatznutzen von Selexipag **nicht belegt** ist (G-BA, 2016).

Versorgungsanalysen

Im gesamten betrachteten Zeitraum werden nur etwas mehr als 400 Packungen Selexipag verordnet. Dabei steigt die Anzahl der verordneten Packungen seit Markteinführung im Juni 2016 mit kleineren vorübergehenden Einbrüchen nahezu kontinuierlich, aber langsam bis Oktober 2017 an, danach sinken die Verordnungen leicht. Die Veröffentlichung der frühen Nutzenbewertung im Dezember 2016 spiegelt sich in den verordneten Packungen nicht wider. Der höchste Wert im betrachteten Zeitraum wird mit 39 verordneten Packungen im Oktober 2017 erreicht. Bei etwa 80 % der verordneten Packungen handelt es sich um N2-Packungen, für den Rest fehlen Angaben.

Abbildung 4.44: Verordnete Packungen Selexipag je Monat nach Packungsgröße (2016 – 2017)

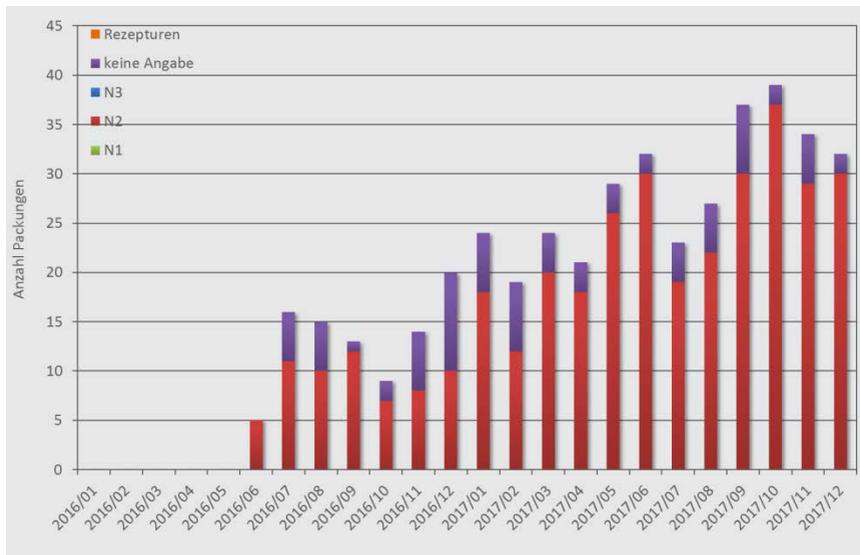
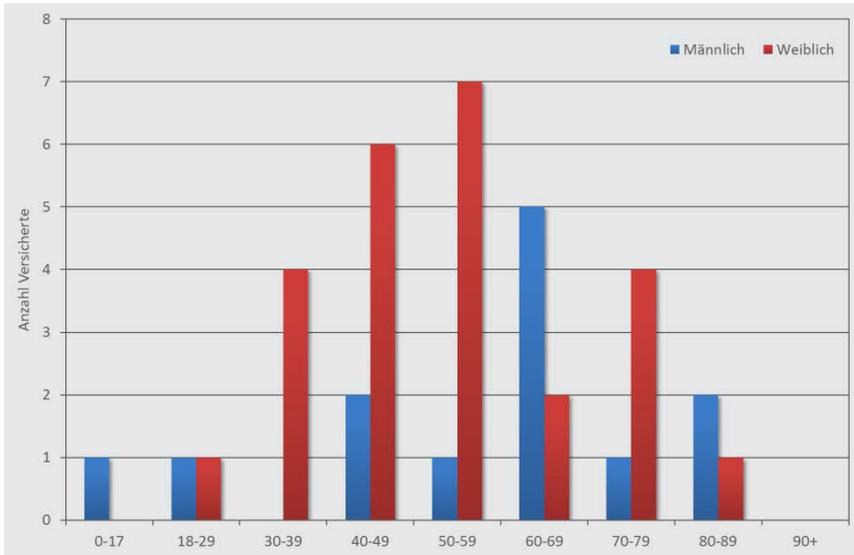


Abbildung 4.45: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Selexipag nach Alter und Geschlecht (2017)



Im betrachteten Zeitraum haben mit knapp 40 Menschen nur relativ wenige Versicherte mindestens eine Verordnung Selexipag erhalten. Dabei sind Frauen häufiger vertreten als Männer, wie es auch der Geschlechterverteilung der Erkrankung entspricht. Die Mehrheit der Versicherten, die Selexipag erhalten, ist zwischen 40 und 69 Jahre alt.

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.

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2016). CADTH Common Drug Review: Selexipag. <https://www.cadth.ca/selexipag>, letzter Zugriff 01.04.2019.

EMA – European Medicines Agency (2016). European public assessment report Upravi. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/upravi>, letzter Zugriff: 01.04.2019.

Fachinformation Upravi® (2018). Fachinformation Upravi®. Stand der Information: November 2018. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 12.12.2018.

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

- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. (2016). 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 37(1), 67–119.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selexipag. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/241/>, letzter Zugriff: 11.07.2019.
- Hoepfer MM, Ghofrani HA, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S (2017). Pulmonary Hypertension. *Deutsches Ärzteblatt Online*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0073>, letzter Zugriff: 01.04.2019.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016). [A16-36] Selexipag - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2016/a16-36-selexipag-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.7519.html>, letzter Zugriff: 01.04.2019.
- NICE – The National Institute for Health and Care Excellence (2018). Clinical Commissioning Policy Proposition: Selexipag for treating pulmonary arterial hypertension (adults). <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/Commissioning-Support-Programme/selexipag-policy-proposition.pdf>, letzter Zugriff: 01.04.2019.
- Prescrire Int. (2017). Selexipag (Upravi *) and pulmonary arterial hypertension. *Prescrire Int.* 26: 237–238.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung (2016). Selexipag | Upravi | 17 | 2016 |. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/anzneistoffe/daten/2016/selexipagupravi172016/>, 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. *NEJM* 373(26): 2522–2533.
- Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer, SL (2018). Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ*, 360, j5492. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5492>, letzter Zugriff: 01.04.2019.

4.18 Sofosbuvir/Velpatasvir

Handelsname: Eplusa®	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 Eplusa® 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 Eplusa®, 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 dekompensierter 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. Eplusa® kann zahlreiche Wechselwirkungen eingehen (Fachinformation Eplusa®, 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

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

An der zweiarmigen 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 zweiarmigen 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 zweiarmigen 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 dreiarmigen 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 dekompensierter 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
 <p>Velpatasvir erster pangenotypischer NSSA-Inhibitor in Kombination mit bekanntem Wirkstoff</p>	 <p>Anhaltspunkte für Zusatznutzen in zwei von acht Fragestellungen</p>	 <p>günstiger 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.	atd-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
B	Mittel der Wahl in bestimmten Situationen, jedoch mit noch geringem Erfahrungshintergrund	Therapie der chronischen Hepatitis C ist wirksamer und einfacher geworden	Offers an advantage	Schrittinnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Sofosbuvir/Velpatasvir oder + Ribavirin*	400/100 mg 1x tgl.	84	29.989,95 €
	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.	54 – 168	29.900,00 – 89.970,00 €
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir	12,5/75/50 mg 2x tgl.	84	
+ Dasabuvir	2x tgl. 250 mg	84	52.034,73 €
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir	12,5/75/50 mg 2x tgl.	84	
+ Dasabuvir	2x tgl. 250 mg	84	
+ Ribavirin	1.000 – 1.200 mg 1x tgl.	84	53.895,46 – 54.267,60 €
Glecaprevir/Pibrentasvir ¹	100/40 mg 3x tgl.	56	29.990,00 €
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir ¹	100/400/100 mg 1x tgl.	56	40.072,46 €
zVT Patienten mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1; Patienten mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 4			
Ledipasvir/Sofosbuvir	90/400 mg 1x tgl.	84 – 168	44.985,00 – 89.970 €
Glecaprevir/Pibrentasvir ¹	100/40 mg 3x tgl.	84	44.985,00 €
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir ¹	100/400/100 mg 1x tgl.	84	60.108,69 €

zVT Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 2			
Sofosbuvir	400 mg 1x tgl.	84 – 168	
+ Ribavirin	1.000 – 1.200 mg 1x tgl.	84 – 168	44.907,67 – 90.559,62 €
Glecaprevir/Pibrentasvir ¹	100/40 mg 3x tgl.	56 – 84	29.990,00 – 44.985,00 €
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir ¹	100/400/100 mg 1x tgl.	56 – 84	40.072,46 – 60.108,69 €
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 €
Glecaprevir/Pibrentasvir ¹	100/40 mg 3x tgl.	56 – 112	29.990,00 – 59.980,00 €
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir ¹	100/400/100 mg 1x tgl.	56 – 84	40.072,46 – 60.108,69 €
zVT Patienten ohne Zirrhose, Genotyp 4			
Ledipasvir/Sofosbuvir	90/400 mg 1x tgl.	84 – 168	44.985,00 – 89.970,00 €
Glecaprevir/Pibrentasvir ¹	100/40 mg 3x tgl.	56	44.985,00 €
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir ¹	100/400/100 mg 1x tgl.	56	60.108,69 €
zVT Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 5 oder 6			
Ledipasvir/Sofosbuvir	90/400 mg 1x tgl.	84 – 168	44.985,00 – 89.970 €
Glecaprevir/Pibrentasvir ¹	100/40 mg 3x tgl.	56 – 84	29.990,00 – 44.985,00 €
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir ¹	100/400/100 mg 1x tgl.	56 – 84	40.072,46 – 60.108,69 €
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

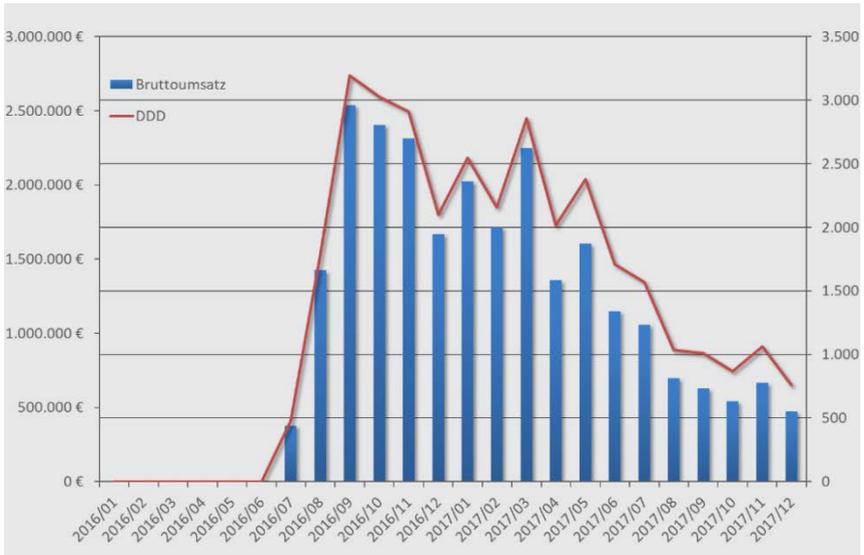
* Kombination nur bei Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 3, bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose, Genotyp 1 und Patienten mit dekompensierter Zirrhose, Genotyp 2/3/4/5 oder 6

¹ zusätzliche Therapiealternativen zum G-BA-Beschluss (G-BA, 2017)

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



Wirkstoff und Pharmakologie

Epclusa® enthält eine fixe Kombination von zwei Hemmstoffen des Hepatitis-C-Virus (HCV) und wirkt direkt antiviral: Sofosbuvir ist ein pangenotypischer Inhibitor der RNA-Polymerase NS5B, die eine wichtige Rolle bei der Virusreplikation spielt. Als Nukleotid-*Prodrug* wird Sofosbuvir nach intrazellulärer Metabolisierung in die HCV-RNA eingebaut, woraus ein Kettenabbruch resultiert. Velpatasvir hemmt das NS5A-Protein, das an der RNA-Replikation und dem Zusammenbau von HCV-Virionen beteiligt ist (Fachinformation Epclusa®, 2018).

Zulassung und Präparat

Die fixe Kombination aus Sofosbuvir und Velpatasvir (Sofosbuvir/Velpatasvir) wurde im Juli 2016 zentral von der Europäischen Kommission für die Behandlung von chronischen HCV-Infektionen bei Erwachsenen zugelassen. Sofosbuvir ist als Monopräparat Sovaldi® schon seit Februar 2014 und als Kombination Harvoni® mit dem NS5A-Inhibitor Ledipasvir seit Dezember 2014 auf dem deutschen Markt. Epclusa® steht in Form von Filmtabletten mit einer Dosis von 400 mg Sofosbuvir und 100 mg Velpatasvir zur Verfügung. Die empfohlene Dosis liegt bei einer Filmtablette pro Tag, 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 Patienten mit dekompensierter Zirrhose sowie bei Patienten mit HCV Genotyp (GT) 3 und kompensierter Zirrhose erfolgt die Therapie in Kombination mit Ribavirin über den gleichen Zeitraum. Bei Patienten, bei denen zuvor eine Therapie mit einem NS5A-haltigem 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. Die Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit wird nicht empfohlen.

Die Fachinformation enthält zahlreiche Hinweise zu möglichen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (Fachinformation Eplclusa®, 2018).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die chronische Hepatitis C entsteht durch eine Infektion mit dem HCV. Das umhüllte RNA-Virus existiert in sieben GT, bei denen zahlreiche weitere Subtypen vorkommen. Weltweit und auch in Europa ist GT 1 mit etwa 46 % am häufigsten, gefolgt von GT 3 mit etwa 30 %.

Übertragen wird das Virus parenteral, fast ausschließlich durch den Kontakt mit kontaminiertem Blut. Deshalb gehören unsichere medizinische Injektionen und der intravenöse Drogenkonsum zu den wichtigsten Übertragungswegen. In Deutschland ist HCV bei ehemaligen oder aktuell injizierenden Drogenkonsumenten hyperendemisch, die Übertragung im medizinischen Kontext eher selten. Sexuelle Übertragung von HCV spielt vor allem bei HIV-positiven Personen eine Rolle, die ungeschützt Sexualpraktiken mit hohem Verletzungsrisiko ausüben.

Die Infektion verläuft bei der Mehrzahl der Betroffenen ohne auffällige klinische Symptome oder nur mit unspezifischen Beschwerden. Eine Chronifizierung ist nicht zwangsläufig, bei etwa 15 bis 40 % der Infizierten heilt die Infektion spontan aus. Bei chronischer Hepatitis C entwickelt sich bei bis zu 20 % der Betroffenen nach 20 Jahren eine Zirrhose mit im Laufe der Zeit deutlich abnehmender Leberfunktion. Der Krankheitsverlauf ist interindividuell sehr variabel und hängt von vielen weiteren Faktoren ab. Bei HCV-bedingter Zirrhose ist das Risiko hoch, ein Leberzellkarzinom zu entwickeln. Daneben kann sich die chronische HCV-Infektion auch außerhalb der Leber manifestieren, z.B. in Form von Diabetes mellitus oder Depressionen.

Bei Krankheitsverdacht, nachgewiesener Erkrankung oder Tod durch akute Virushepatitis besteht namentliche Meldepflicht (RKI, 2018b).

In der Allgemeinbevölkerung liegt die HCV-Antikörperprävalenz in Deutschland bei etwa 0,3 %. In Hochrisikogruppen wie Drogen injizierenden Personen ist die Prävalenz mit rund 20 bis 50 % deutlich höher (RKI, 2018a).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung beruht auf vier multizentrischen randomisiert-kontrollierten Phase-III-Studien (ASTRAL-1, ASTRAL-2, ASTRAL-3, ASTRAL-4). Daran nahmen Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion teil, die zuvor noch keine Behandlung mit Sofosbuvir, einem anderem NS5B-Inhibitor oder einem anderen NS5A-Inhibitor erhalten hatten. In den Studien wurde die fixe Kombination aus 400 mg Sofosbuvir (SOF) und 100 mg Velpatasvir (VEL) einmal täglich verordnet. Primärer Endpunkt in allen Studien war das dauerhafte virologische Ansprechen zwölf Wochen nach Abschluss der Behandlung (SVR12) (EMA, 2016).

An der doppelblinden zweiarmigen ASTRAL-1-Studie nahmen 625 Patienten mit verschiedenen HCV-Genotypen teil (393 mit GT1, 125 mit GT2, 138 mit GT4, 35 mit GT5, 49 mit GT6). 19 % der Patienten wiesen eine Zirrhose auf, 32 % hatten zuvor bereits eine Behandlung der HCV-Infektion erhalten. Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 5:1 der Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir oder Placebo zugeteilt. Die Behandlungsdauer lag bei zwölf Wochen. Den primären Endpunkt SVR12 erreichte kein Patient in der Placebo-Gruppe, aber 99 % der Patienten in der Sofosbuvir/Velpatasvir-Gruppe. Die Ergebnisse der Gruppen wurden nicht mithilfe eines statistischen Tests verglichen (Feld et al., 2015).

An der unverblindeten zweiarmigen ASTRAL-2-Studie nahmen 269 Patienten mit HCV-GT 2 teil. 30 % litten zu Beginn der Studie unter einer Zirrhose, 15 % hatten zuvor eine Behandlung der HCV-Infektion erhalten. 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 zugeteilt. Die Behandlung erfolgte über zwölf Wochen. Den primären Endpunkt SVR12 erreichten in der Sofosbuvir/Velpatasvir-Gruppe 99 %, mit SOF/Ribavirin 94 %. Der Unterschied war statistisch signifikant (Foster et al., 2015).

An der unverblindeten zweiarmigen ASTRAL-3-Studie nahmen 552 Patienten mit HCV-GT 3 teil. Bei 30 % lag eine Zirrhose vor, 26 % hatten zuvor bereits eine Therapie gegen die HCV-Infektion erhalten. Sie wurden im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir über einen Zeitraum von zwölf Wo-

chen oder einer Therapie mit SOF 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, in der Gruppe mit SOF/Ribavirin 80 %. Der Unterschied war statistisch signifikant (Foster et al., 2015).

An der unverblindeten dreiarmligen ASTRAL-4-Studie nahmen 267 Patienten mit verschiedenen HCV-GT teil (207 mit GT 1, 12 mit GT 2, 39 mit GT 3, 8 mit GT 4, 1 mit GT 6). Alle wiesen eine Leberzirrhose im Stadium CPT B auf. 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 %, in Gruppe 3 86 %. Die Ergebnisse der Gruppen wurden mithilfe eines statistischen Tests verglichen (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).

Die EMA hatte im März 2016 ein Risikobewertungsverfahren für alle direkt wirkenden antiviralen Arzneimittel (DAA) zu einer möglichen Hepatitis-B (HBV)-Reaktivierung eingeleitet. Im Mai 2017 wurde in der Folge die Empfehlung gegeben, dass alle Patienten vor der Behandlung mit DAA auf HBV gescreent werden sollen (AkdÄ, 2017).

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

Leitlinienempfehlungen

Die deutsche Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der HCV-Infektion empfiehlt für Patienten mit einer chronischen Hepatitis C eine antivirale Therapie; hohe Therapiedringlichkeit besteht bei fortgeschrittener Fibrose bzw. Zirrhose. Dabei sollen bevorzugt Interferon-freie Therapieregime eingesetzt werden. Die Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir über zwölf Wochen ist eine von mehreren aufgeführten Therapieoptionen für alle Genotypen in allen Fibrosestadien bis einschließlich kompensierter Zirrhose. Bei GT 3 und Zirrhose sollte zusätzlich eine Behandlung mit Ribavirin erfolgen. Bei dekomensierter Zirrhose ist Sofosbu-

vir/Velpatasvir mit oder ohne Ribavirin über zwölf oder 24 Wochen für alle GT eine von mehreren Therapieoptionen (DGVS, 2017).

Die Leitlinie der WHO zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion empfiehlt pangentypische direkt antiviral wirksame Arzneistoffe für alle Erwachsenen. Dabei ist Sofosbuvir/Velpatasvir über zwölf Wochen eine von mehreren Therapieoptionen bei Erwachsenen ohne bzw. mit kompensierter Zirrhose (WHO, 2018).

In der Leitlinie der *European Association for the Study of the Liver* (EASL) werden Therapieregime auf der Basis von direkten antiviralen Substanzen ohne Interferon- oder Ribavirin-Komponente für HCV-infizierte Patienten ohne bzw. mit kompensierter Zirrhose empfohlen. Dabei ist Sofosbuvir/Velpatasvir über zwölf Wochen eine von mehreren Therapieoptionen für alle Genotypen, mit Ausnahme von GT 3 bei kompensierter Zirrhose (EASL, 2018).

Nach den Empfehlungen des britischen NICE ist Sofosbuvir/Velpatasvir eine der Therapieoptionen bei allen GT mit oder ohne kompensierter Zirrhose. Bei GT 3 und kompensierter Zirrhose sowie bei dekomensierter Zirrhose sollte Sofosbuvir/Velpatasvir mit Ribavirin kombiniert werden. Bei zuvor unbehandeltem GT 2 ohne Zirrhose soll Sofosbuvir/Velpatasvir nur eingesetzt werden, wenn Interferon nicht vertragen wird oder kontraindiziert ist (NICE, 2017).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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 S. 322).

Der pU legte dabei für GT 2 und GT 3, jeweils für Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Daten aus den Zulassungsstudien ASTRAL-2 bzw. ASTRAL-3 vor. Das Gutachten des IQWiG kam auf dieser Basis im Oktober 2016 zu dem Ergebnis, dass bei GT 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vorliegt, bei GT 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Für die weiteren Fragestellungen wurden nicht adjustierte historische Vergleiche oder Betrachtungen einzelner Behandlungsarme der Studien zu Sofosbuvir/Velpatasvir vorgelegt, aus denen das IQWiG-Gutachten keinen Zusatznutzen ableiten konnte (IQWiG, 2016).

Im Laufe der Nutzenbewertung legte der pU weitere Daten aus der einarmigen Studie ASTRAL-5 an Patienten mit HIV-Koinfektion vor. Ein im Januar 2017 veröffentli-

ches 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 GT 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, für Patienten mit GT 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen sowie für Patienten mit dekompensierter Zirrhose und GT 2-6 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (G-BA, 2017).

Versorgungsanalysen

Im betrachteten Zeitraum sind lediglich N1-Packungen im Handel. Die Entwicklung der verordneten Packungen folgt denen der verordneten Tagesdosen und liegt im Zeitraum September bis November 2016 mit jeweils mehr als 100 verordneten Packungen auf dem höchsten Niveau. Dieses wird im darauffolgenden Zeitraum lediglich im März 2017 noch einmal erreicht, danach nimmt die Anzahl der verordneten Packungen deutlich ab.

Abbildung 4.47: Verordnete Packungen Sofosbuvir/Velpatasvir je Monat nach Packungsgröße (2016 – 2017)

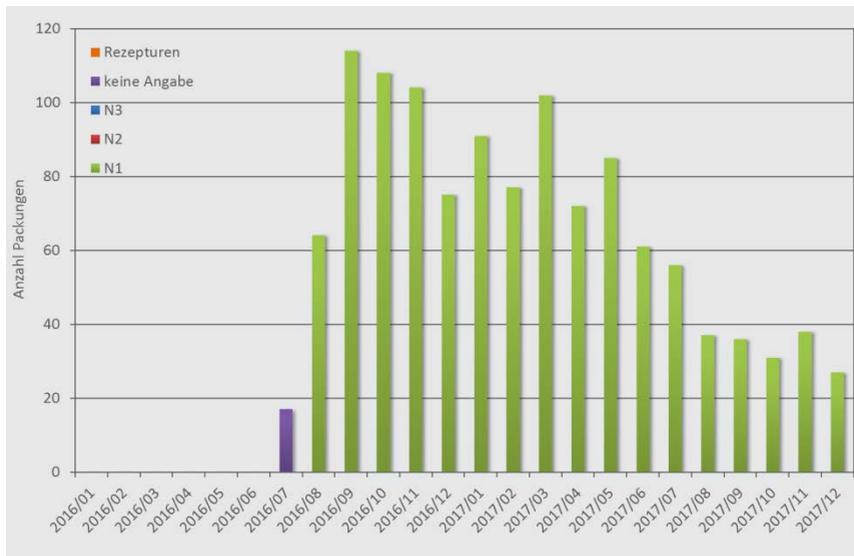
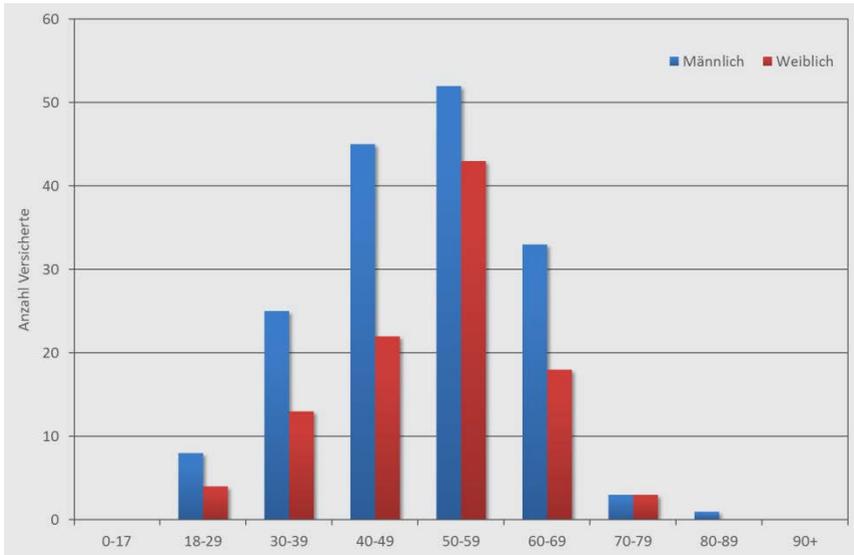


Abbildung 4.48: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Sofosbuvir/ Velpatasvir nach Alter und Geschlecht (2017)



Die Mehrzahl der Versicherten mit mindestens einer Verordnung ist zwischen 40 und 59 Jahre alt. In allen Altersgruppen erhalten mehr Männer als Frauen mindestens eine Verordnung und entsprechend der Zulassung nur Patienten ab 18 Jahren.

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.

AMB – Der Arzneimittelbrief (2015). Therapie der chronischen Hepatitis C ist wirksamer und einfacher geworden. AMB 49 (91).

atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2019). Sofosbuvir + Velpatasvir. Stand der Information: August 2019. <https://www.arznei-telegramm.de/db/0kombiwkstxt.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.

- DGVS – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (2017). S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-012.html>, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- EASL – Europäische Vereinigung für Leberforschung (2018). EASL Recommendations: Treatment of Hepatitis C. <https://easl.eu/publication/easl-recommendations-treatment-of-hepatitis-c/>, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- 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. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 12.12.2018.
- 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, Pianko 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.). *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.
- NICE – The National Institute for Health and Care Excellence (2017). Sofosbuvir-velpatasvir for treating chronic hepatitis C. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta430/resources/sofosbuvirvelpatasvir-for-treating-chronic-hepatitis-c-82604717439685>, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- Prescrire Int. (2018). Sofosbuvir + velpatasvir (Epclusa) in chronic hepatitis C. *Prescrire Int.* 27: 89.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung (2016). Velpatasvir|Epclusa|83|2016. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/velpatasvireplular832016/>, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- RKI – Robert Koch-Institut (2018a). Hepatitis C: Situationsbericht Deutschland 2017. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/29/Art_01.html, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- RKI – Robert Koch-Institut (2018b). RKI-Ratgeber Hepatitis C. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html, letzter Zugriff: 10.07.2019.
- WHO – World Health Organization (2018). Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: World Health Organization.

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 Genterapeutikum 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 Ansprechrate von Patienten mit nicht-resektablem Melanom in Stadium IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b, IM1c. Primärer Endpunkt war die dauerhafte Ansprechrate (*Durable Response Rate*, DRR), definiert als der Anteil der Patienten mit einem Rückgang der Tumorgröße 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 Ansprechrate mit dem Ausgangswert der intratumoralen CD8+-T-Lymphozyten-Zelldichte 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. 10⁵ 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	240 mg alle 2 Wochen 1x tgl. oder 480 mg alle 4 Wochen 1x tgl.	26 13	80.740,40 €
Vemurafenib	960 mg 2x tgl.	365	77.814,35 €
± Cobimetinib	60 mg an Tag 1 – 21 ^d 1x tgl.	273	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	2 mg/kg KG alle 3 Wochen	17	109.987,96 €
Trametinib	2 mg 1x tgl.	365	56.351,50 €
Trametinib	2 mg 1x tgl.	365	
+ Dabrafenib	150 mg 2x tgl.	365	131.612,31 €
Nivolumab	240 mg alle 2 Wochen 1x tgl. oder 480 mg alle 4 Wochen 1x tgl.	26	
+ Ipilimumab	3 mg/kg KG alle 3 Wochen	4	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 Vortherapie

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 Erstattungsbeitrag 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 Erstattungsbeitrag 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).

Wirkstoff und Pharmakologie

Bei dem rekombinant in Vero-Zellen hergestellten Wirkstoff Talimogen laherparepvec, kurz T-Vec, handelt es sich um ein abgeschwächtes Herpes simplex-Virus Typ 1 (HSV-1) des JS1-Stammes, das gentechnologisch modifiziert wurde. Der immunonkolytische Wirkstoff verstärkt sowohl die lokale als auch systemische Immunantwort des Patienten gegen die Tumorzellen (EMA, 2016). Die Virus-Variante kann

aufgrund funktioneller Deletion nicht mehr das *Infected cell protein 34.5* (ICP34.5) exprimieren, ist daher deutlich schwächer neurovirulent und infiziert bevorzugt Tumorzellen. Auch das Gen für ICP47 wurde entfernt, was dem Immunsystem das Erkennen mit T-Vec infizierter Tumorzellen erleichtert. Die vermehrte Expression des US11-Gens steigert die Vervielfältigungsrate des Virus innerhalb der Wirtszelle. Eine weitere wichtige Veränderung bewirkt die in das Virusgenom eingeschleuste codierende Sequenz für den humanen Granulozyten- und Makrophagenkoloniestimulierenden Faktor (GM-CSF). Die infizierte Zelle setzt GM-CSF frei, verstärkt somit die körpereigene Immunantwort und bildet eine zusätzliche immuntherapeutische Komponente des Therapieprinzips. Durch Absterben bzw. Platzen der infizierten Tumorzellen werden Tumor-Antigene freigesetzt, die systemisch die Bildung zielgerichteter Antikörper bewirken sollen (Grigg et al., 2016; Fachinformation Imlytic®, 2018). Der pU gibt an, dass der detaillierte Wirkmechanismus von T-Vec nicht bekannt ist (AMGEN, 2018). Ribas und Kollegen formulierten, dass die gesteigerte GM-CSF-Expression zusätzlich die Reifung dendritischer Zellen und die Immunfiltration des Tumorgewebes mit CD8-Lymphozyten stimuliert.

Der Abbau der viralen Komponenten erfolgt nach immunologischer Abwehr analog zu endogenen Proteinen und DNA. Wie bei dem HSV-1-Wildtyp können die modifizierten Viren in Neuronen im Bereich der Injektionsstelle überdauern, sodass latente Infektionen mit T-Vec nicht auszuschließen sind (Fachinformation Imlytic®, 2018). Die virale DNA integriert nicht in das Wirtsgenom, daher wird kein genotoxisches Potential angenommen (Fachinformation Imlytic®, 2018; Grigg et al., 2016).

Zulassung und Präparat

Die EC erteilte am 16. Dezember 2015 die Zulassung für das erste virusbasierte onkolytische Immuntherapeutikum in Europa (EMA, 2016). In Deutschland kam es am 15. Juni 2016 auf den Markt. Das genehmigte Anwendungsgebiet umfasste die Behandlung des nichtresezierbaren, lokal oder entfernt metastasierten Melanoms im Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung (EMA, 2016). Das Zulassungsverfahren von T-Vec folgte den regulatorischen Vorgaben für Arzneimittel der neuartigen Therapien EG Nr. 1394/2007 (*Advanced Therapy Medical Products*, ATMP). Die beiden zuständigen Ausschüsse, das Komitee für neuartige Therapien (*Committee for Advanced Therapies*, CAT) als auch der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP), befürworteten die Zulassung der neuen Substanz (EMA, 2016). In Deutschland ist T-Vec in Form einer Injektionslösung zu 10^5 PFU/ml und 10^8 PFU/ml im Direktvertrieb verfügbar. Transport und Lagerung der Durchstechflaschen erfolgen tiefgekühlt zwischen -90 bis -70°C. Nach dem Auftauen sollte T-Vec so schnell wie möglich angewendet

werden, kann jedoch je nach Lagerungsbedingungen zwei bis 24 Stunden (10^6 PFU/ml) bzw. vier Stunden bis sieben Tage (10^8 PFU/ml) aufbewahrt werden (Fachinformation Imlygic®, 2018). Injiziert wird direkt in kutane, subkutane und/oder nodale Läsionen, die sichtbar, tastbar oder per Ultraschallkontrolle nachweisbar sind. Vorab ist eine lokale Betäubung um das tumoröse Gewebe herum möglich. Die Injektion erfolgt fächerförmig über eine einzige Einstichstelle in die Läsion. Ist das Tumorgewebe größer als der Radius der Nadel, können mehrere Einstiche erforderlich sein. Die Anfangsdosis beträgt maximal 4 ml Injektionslösung von 10^6 PFU/ml, für nachfolgende Dosierungen sollten höchstens 4 ml 10^8 PFU/ml-konzentrierter T-Vec-Lösung verwendet werden. Das ist Injektionsvolumen begrenzt, daher werden die Läsionen der Größe nach priorisiert. Das jeweilige Injektionsvolumen wird dabei in Abhängigkeit zur Ausdehnung des Tumors gewählt. Drei Wochen nach Beginn ist eine weitere Behandlung möglich, wobei dann vorzugsweise zuerst neue Läsionen behandelt werden. Nachfolgende Anwendungen, wie auch eine Wiederaufnahme der Therapie werden im Abstand von zwei Wochen durchgeführt. Solange injizierbare Läsionen vorliegen und der Patient profitiert, sollte die Behandlung noch mindestens über sechs Monate fortgeführt werden. Auch die Wiederaufnahme der Therapie ist möglich, wenn nach einem kompletten Ansprechen neue Läsionen auftreten. Nach jeder Behandlung werden die desinfizierten Stellen mit einem Okklusivverband für mindestens acht Tage abgedeckt, um das Infektionsrisiko zu minimieren. Stark immungeschwächte Patienten sollten vor dem Hintergrund einer möglichen disseminierten HSV-Infektion nicht mit T-Vec behandelt werden. Das Risiko besteht ferner bei Immunschwächung beispielsweise bedingt durch HIV/AIDS, Leukämie, Lymphom oder Behandlung mit Immunsuppressiva. Die Behandlung solcher Patienten bedarf einer besonderen Abwägung. Auch das medizinische Personal muss intensiv geschult sein und entsprechende Schutzausrüstung verwenden (Fachinformation Imlygic®, 2018). Der pU stellt Schulungsmaterial für Fachkräfte und Patienten zur Verfügung (AMGEN, 2016a; AMGEN, 2016b; AMGEN, 2016c).

Informationen zum Indikationsgebiet

Das Melanom, auch als malignes Melanom, Melano(zyto)blastom oder schwarzer Hautkrebs bezeichnet, ist ein hochgradig bösartiger Tumor der Pigmentzellen (Melanozyten). Den überwiegenden Anteil machen kutane Melanome aus. Mukosale Melanome, die die Schleimhäute von Auge, Mund, Genitalien oder inneren Organen betreffen, treten seltener auf. Das maligne Melanom wird nach Art und Gestalt der Veränderungen in fünf Gruppen kategorisiert. Das superfiziell (oberflächlich) spreitende Melanom (SSM) ist die häufigste Variante (50 bis 70 %), gefolgt vom nodulären (knotigen) Melanom (etwa 10 bis 30 % der Fälle), welches mit der ungünstigsten Prognose assoziiert ist. Seltener treten das akrolentiginöse

Melanom (ALM) (5 %), das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) und das amelanotische Melanom (AMM) (zu weniger als 5 %) auf (Berger & Mertelsmann, 2017). Die klinische Beurteilung des malignen Melanoms folgt den Kriterien der *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)-Klassifikation, die verschiedene Stadien von 0 bis IV unterscheidet. Relevante prognostische Faktoren sind dabei die Gestalt des Primärtumors (Tumordicke und Ulzerationen) und das Vorliegen regionärer Lymphknoten- oder Fernmetastasen (Gershenwald et al., 2017).

Für die Einschätzung der Mortalität der Erkrankung stehen in Deutschland umfangreiche Daten zu Verfügung. Hingegen kann die Inzidenz des Melanoms nur anhand der Informationen aus den derzeit nicht flächendeckend vorkommenden Krebsregistern geschätzt werden. Nach Berechnungen des Robert Koch-Instituts (RKI) betragen die standardisierten Erkrankungsraten in Deutschland im Jahr 2014 38,1 je 100.000 Personen, die Sterberate betrug 4,6 je 100.000 Personen. Im Mittel erkranken Frauen mit 60 Jahren, Männer hingegen sieben Jahre später. Innerhalb der vergangenen 40 Jahre haben sich die Erkrankungsraten beider Geschlechter mehr als verfünffacht. Insbesondere seit 2008 ist mit Einführung der ärztlichen Früherkennungsuntersuchung eine starke Zunahme der Erkrankungszahlen verbunden. Diese Präventionsmaßnahme trägt auch zu einer früheren Erkennung des Melanoms und damit zu einer günstigeren Prognose bei. So betrug die relative 5-Jahres-Überlebensrate 2014 bei Männern 91 % und bei Frauen 94 % (RKI, 2017).

Im aktuellen Leitlinienprogramm Onkologie werden wichtige erworbene Risikofaktoren definiert. Bei Personen, die in der Vergangenheit selbst bereits an einem Melanom erkrankt waren oder die familiär eine erhöhte Häufigkeit aufweisen, ist die Wahrscheinlichkeit ein Melanom zu entwickeln erhöht. Diese Tendenz besteht auch für Personen, die viele Leberflecken (Naevi) aufweisen und insbesondere in der Kindheit schwere Sonnenbrände verzeichneten. Auch die regelmäßige Inanspruchnahme von Solarien wirkt sich negativ aus. Ferner ist eine genetische Tumordisposition möglich, auf die schätzungsweise 10 bis 20 % aller Krebserkrankungen zurückzuführen sind. Für Tumorsyndrome, bei denen Melanome auftreten, wie das Hereditäre Melanom-Pankreaskarzinom-Syndrom, Xeroderma pigmentosum oder das Melanom-Syndrom, wurden bereits verschiedenen genetische Mutationen identifiziert (Hartmann, 2017) Für die neuen Immuntherapeutika, die insbesondere für die Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierten Melanoms eingesetzt werden, gilt es, relevante Mutationen des Tumors zu beachten. Das am häufigsten mutierte Onkogen beim malignen Melanom betrifft das BRAF-Gen, welches bei etwa der Hälfte aller Primärmelanome nachweisbar ist (Goel et al., 2006). Weiterhin besteht bei 15 % aller Melanome eine aktivierende NRAS-Mutation, die nur vorliegen kann, wenn keine BRAF-Mutation besteht (BRAF-

Wildtyp) (Ascierto et al., 2013). Für akrale und mukosale Melanome lässt sich zu 5 % eine aktivierende kit-Mutation nachweisen (Carvajal et al., 2011).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Hauptstudie zum Wirksamkeitsnachweis innerhalb des Zulassungsverfahrens war die vom pU durchgeführte unverblindete multizentrische offene 2:1-randomisierte Phase III-Studie OPTiM subkutan (Sponsor: AMGEN, NCT00769704) (Andtbacka et al., 2015). Primärer Endpunkt der Studie war die dauerhafte Ansprechrate (*durable response rate*, DRR) unter T-Vec im Vergleich zu GM-CSF. Als DRR war der Anteil der Patienten definiert, dessen Tumorgröße innerhalb von zwölf Monaten um mindestens 50 % zurückging und der Effekt über mindestens sechs Monate fortbestand. Zudem durften keine neuen Läsionen in diesem Zeitraum auftreten. Die Evaluation der Befunde erfolgte zusätzlich durch eine verblindete, unabhängige Expertise (*end point-assessment committee*, EAC) anhand von Bildmaterial. Sekundärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) wurde durch Auswertung eines standardisierten Fragebogens (*Functional assessment of Cancer Therapy – biologic response modifier*, FACT-BRM) explorativ bestimmt. Die Patienten sollten den Bogen zu Studienbeginn und an jedem ersten Tag eines Behandlungszyklus ausfüllen. Das untersuchte Kollektiv umfasste erwachsene Patienten mit inoperablem Melanom in Stadium IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b, IM1c, die in erster oder bereits in zweiter Linie behandelt wurden. Das Alter lag im Median bei 63 Jahren im T-Vec und bei 64 Jahren im GM-CSF-Arm, der ECOG-PS der Patienten betrug 0 oder 1. Insgesamt erhielten 291 Patienten zu Beginn 10^6 PFU/ml. Nach drei Wochen erhielten die Teilnehmer 10^8 PFU/ml im Abstand von zwei Wochen. GM-CSF wurde innerhalb eines 28-tägigen Zyklus über 14 Tage zu $125 \mu\text{g}/\text{m}^2$ subkutan verabreicht. Die Behandlung sollte auch bei Krankheitsprogression über mindestens 24 Wochen verfolgt werden, sofern keine alternativen Interventionen angezeigt waren. Später war ein Abbruch der Behandlung gestattet, wenn die Patienten Unverträglichkeiten, ein Fortschreiten der Erkrankung in Verbindung mit einer Verschlechterung des ECOG-PS verzeichneten oder innerhalb von zwölf Monaten nicht auf die Therapie ansprachen. Die Behandlungsdauer beider Studienarme differierte und betrug 23 Wochen (0,1 – 78,9 Wochen) mit T-Vec und zehn Wochen (0,6 – 72,0 Wochen) mit GM-CSF. Die Analyse zeigte für T-Vec mit 16,3 % ([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. Die explorative Berechnung des OS für die gesamte Population betrug 23,3 Monate in der T-Vec und 18,9 Monate in der GM-CSF-Gruppe. Das Ergebnis war jedoch nicht signifikant HR: 0,79 [0,62; 1,00], $p = 0,0511$. Erst die speziell für die Stadien IIIA, IIIB und IVM1a durchgeführte Subgruppenanalyse zeigte einen relevanten Unterschied mit

$p = 0,0494$ (EMA, 2016). Für Patienten mit den Stadien IVM1b-c lag kein Vorteil zugunsten der T-Vec-Therapie vor $HR = 1,07$ ([0,75; 1,52], $p = 0,7094$). Die differenzierte Analyse ergab auch für das Stratum der bereits vorbehandelten Patienten keinen Vorteil $HR: 1,17$ ([0,84; 1,91], $p = 0,3569$). Auf Anfrage des CAT wurden zusätzlich die Experten der zuständigen Arbeitsgruppe (*Scientific Advisory Group Oncology*, SAGO) konsultiert, um insbesondere die Relevanz der Ergebnisse zum OS zu bewerten. Abschließend stimmte der CHMP für die Zulassung von T-Vec für die Therapie des Melanoms. Im Europäischen Beurteilungsbericht positioniert sich ein Mitglied des CHMP ausdrücklich gegen die Zulassung und bezweifelt die Aussagekraft der vorgelegten Evidenz. So beruhte die Auswertung des OS auf einer im Studienprotokoll nicht vorgesehenen *post hoc*-Analyse (EMA, 2016). Die 2019 veröffentlichte finale Auswertung der OPTiM-Studie bestätigt die bereits im Zulassungsverfahren vorgelegten Ergebnisse. Nach der Beobachtungszeit von durchschnittlich 49 Monaten betrug die DRR mit T-Vec 19,3 %, mit GM-CSF 1,4 % ($OR = 16,6$, $KI [4,0; 69,2]$, $p < 0,0001$). Das OS unter Therapie mit T-Vec betrug 24 Monate, für GM-CSF wurden 18,9 Monate ermittelt. T-Vec war somit knapp signifikant überlegen $HR: 0,78$, [0,61; 0,99], $p = 0,0439$). Jedoch ist die Aussagekraft dieses Ergebnisses unsicher. Die herangezogenen klinischen Befunde für das OS wurden nach dem primären Datenschnitt nicht mehr vom EAC begutachtet, sondern ausschließlich von den behandelnden Ärzten unverblindet beurteilt. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist somit nicht auszuschließen (Andtbacka et al., 2019). Die finale Auswertung zur AE bestätigt die Erkenntnisse der primären Analyse. Am häufigsten wurden Müdigkeit (50,7 % vs. 36,2 %), Schüttelfrost (49,3 % vs. 8,7 %), Fieber (43,2 % vs. 8,7 %), Übelkeit (36,3 % vs. 19,7 %), grippeähnliche Symptome (30,8 % vs. 15,0 %) und Erbrechen (21,9 % 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 und Kollegen beschreiben zudem immunologische AE (*immune-related AE*, irAE) bei 24 von 295 T-Vec-Patienten. Am häufigsten wurde Vitiligo (Grad 1 und 2) bei 18 Patienten (6,2 %) im T-Vec-Arm und einem Patienten der GM-CSF-Gruppe (0,8 %) beobachtet. Schwerwiegendere irAE Grad 3 waren Glomerulonephritis in Verbindung mit Nierenversagen, Lupus vasculitis, Lungenentzündung und Psoriasis.

Gegenstand der Forschung ist derzeit die Kombination von T-Vec mit etablierten Krebstherapeutika (Kwiatkowska et al., 2019). ClinicalTrials.gov, das amerikanische, größte öffentliche Studienregister, listet mehrere Studien zur Kombination mit *Checkpoint*-Inhibitoren. Die Publikation von Dummer und Kollegen vergleicht die Ergebnisse zur Ansprechrate aus OPTiM mit Resultaten der Phase 1b-Studien zu T-Vec plus Ipilimumab (Sponsor: AMGEN, NCT01740297) und MASTERKEY-265 mit T-Vec plus Pembrolizumab (Sponsor: AMGEN & MSD, NCT02263508). Die ORR in der Kombinationstherapie sind größer und betragen 50 % unter T-Vec plus Ipilimumab

und 57 % mit T-Vec plus Pembrolizumab im Vergleich zu 26 % in der OPTiM-Studie. Der Stellenwert dieser Ergebnisse muss jedoch in weiteren Studien geprüft werden. Die Studienkollektive sind nur bedingt vergleichbar. Perspektivisch ist zudem die Eignung der ORR als Surrogatparameter zu hinterfragen. Insbesondere bei Kombinationstherapien fordern die Zulassungsbehörden härtere Endpunkte wie OS und PFS, um die Effekte zu quantifizieren.

Leitlinienempfehlungen

Für den deutschen Versorgungsraum ist die im Juli 2018 aktualisierte S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ von Bedeutung, die von der Arbeitsgruppe „Leitlinienprogramm Onkologie“ herausgegeben wurde. Das Gremium setzt sich aus Mitgliedern von Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe zusammen. Letztere beteiligte sich maßgeblich an der Finanzierung des Projektes. Federführend bei der Erarbeitung der Leitlinie waren die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) vertreten durch die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) von DKG und DGG. Die konsensbasierte Empfehlung benennt die Klassifikation der *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* in der Version von 2017 (8. Edition) als Standard für die histopathologische Beurteilung des malignen Melanoms. Die Systematik beruht auf der TNM-Klassifikation, wobei T die Dicke des Primärtumors, N die Beteiligung der regionären Lymphknoten und M das Vorliegen von Fernmetastasen differenziert. Die Befundung der drei Faktoren ergibt klinische und pathologische Stadien von 0 bis IV (Gershenwald et al., 2017; Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

Die Experten empfehlen die Anwendung von T-Vec bei Patienten mit nicht operablen Satelliten- und In-transit Metastasen. Satellitenmetastasen sind kutane oder subkutane Metastasen, die sich in einem Abstand von 2 cm um den Primärtumor oder die Exzisionsnarbe befinden. Die ebenfalls kutan oder subkutan vorliegenden In-transit-Metastasen treten im Verlauf der Lymphgefäße vor der regionären Abflussstation auf. Beide Typen treten oft multipel auf und stellen therapeutisch durchaus eine Herausforderung dar. Grundsätzlich ist Ihre Entfernung die Therapieoption der ersten Wahl. Sobald die Anzahl der Satelliten- und In-transit Metastasen die Zahlen von fünf bis zehn übersteigt, kommen Verfahren in Betracht, um eine lokale Kontrolle der Metastasen zu erreichen. Kryotherapie und Strahlentherapie können erwogen werden, Ergebnisse zur Langzeitanwendung sind jedoch begrenzt, sodass die medikamentöse Therapie durchaus von Bedeutung ist. Patienten mit inoperablen Metastasen sollten laut Expertenkonsens nach Möglichkeit im Rahmen klinischer Studien behandelt werden. Grundsätzlich kommen verschiedene lokale Verfahren in Betracht, wobei der intratumoralen Injektion von Inter-

leukin 2 und der intratumoralen Elektrochemotherapie mit Bleomycin oder Cisplatin die höchsten Ansprechraten zugesprochen werden. T-Vec wird in diesem Zusammenhang als weitere Therapieoption genannt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Am 15. Dezember 2016 veröffentlichte der G-BA seinen Beschluss über die Nutzenbewertung von T-Vec (G-BA, 2016a). Der G-BA führte die Bewertung für Patienten mit und ohne Vortherapien durch, wobei die nicht vorbehandelten Patienten zusätzlich anhand des BRAF-Mutationsstatus in zwei Gruppen differenziert wurden. Für Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor wurde eine zVT mit Vemurafenib auch in Kombination mit Cobimetinib oder Dabrafenib plus Trametinib festgelegt. Bei nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600-Wildtyp definierte der G-BA eine zVT mit Pembrolizumab oder Nivolumab. Zwar wurden bisher keine prognostisch relevanten Biomarker für die Therapie mit T-Vec identifiziert, für andere systemische Arzneimitteltherapien im Anwendungsgebiet spielen sie jedoch eine zentrale Rolle und wurden daher einbezogen. Für bereits vorbehandelte Patienten war die zVT eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie. Die vom pU vorgelegte Evidenz beschränkte sich auf die OPTiM-Studie, die bereits im europäischen Zulassungsverfahren als Hauptstudie zur Wirksamkeit herangezogen wurde. Die randomisierte, offenen Phase-III-Studie verglich Wirksamkeit und Sicherheit der intraläsionalen Behandlung mit T-Vec mit subkutan angewendetem GM-CSF bei Patienten mit nichtresezierbarem Melanom (Sponsor: AMGEN, NCT00769704). Der verwendete Komparator, subkutan verabreichter GM-CSF, war nicht Teil der vorgegebenen zVT, sodass sich die Studie nicht für die Bewertung des Zusatznutzens eignete. Auch ein deskriptiver Vergleich der Studienergebnisse mit verschiedenen Studiendaten zu im Anwendungsgebiet zugelassenen, etablierten Wirkstoffen war nicht möglich. Mutationsstatus und Krankheitsstadium des in OPTiM untersuchten Patientenkollektivs unterschieden sich zu stark von anderen Studienpopulationen. Auch für die Bewertung zur Gruppe der vorbehandelten Patienten war OPTiM ungeeignet. Im Allgemeinen liegt bis heute keine Zulassung für GM-CSF-haltige Arzneimittel vor, sodass der Wirkstoff nicht zur Standardversorgung gehört. In der Gesamtschau lagen keine Daten vor, die sich für die Beurteilung der Effekte von T-Vec eigneten, sodass der G-BA für **keine der betrachteten Patientengruppen einen Zusatznutzen** feststellen konnte (G-BA, 2016b).

Quellen

- AMGEN (2016a). Imlygic® Lehrmaterial für Ärzte. https://www.imlygic-rm.de/x_download.php?id=639, letzter Zugriff: 20.02.2019.
- AMGEN (2016b). Imlygic® Lehrmaterial für Patienten. https://www.imlygic-rm.de/x_download.php?id=640, letzter Zugriff: 20.02.2019.
- AMGEN (2016c). Patientenausweis Imlygic®. https://www.imlygic-rm.de/x_download.php?id=638, letzter Zugriff: 20.02.2019.
- AMGEN (2018). Prescribing information Imlygic®. https://www.pi.amgen.com/~media/amgen/repositorysites/pi-amgen-com/imlygic/imlygic_pi.pdf, letzter Zugriff: 30.01.2019.
- Andtbacka RHI, Collichio F, Harrington KJ, Middleton MR, Downey G, Öhrling K. (2019). Final analyses of OPTiM: a randomized phase III trial of talimogene laherparepvec versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in unresectable stage III-IV melanoma. *Journal for Immunotherapy of Cancer* 7(1).
- Andtbacka RHI, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J et al. (2015). Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 33(25): 2780-8.
- Ascierto PA, Schadendorf D, Berking C, Agarwala SS, van Herpen CM, Queirolo P et al. (2013). MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study. *Lancet Oncol* 14(3): 249-56.
- atd – Arzneimitteldatenbank (2016). Wirkstoff: Talimogen laherparepvec. Bewertung 2016. <https://www.arznei-telegramm.de/>, letzter Zugriff: 28.11.2018.
- Berger DP, Mertelsmann R (2017). Das Rote Buch. Landsberg am Lech: ecomed Medizin.
- Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J et al. (2011). KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA* 305(22): 2327–2334.
- ClinicalTrials.gov (2018a). Efficacy and Safety of Talimogene 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 Talimogene Laherparepvec or Talimogene 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 Talimogene Laherparepvec in Unresected Melanoma (TVEC-325). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02366195>, letzter Zugriff: 21.02.2019.
- Dummer R, Hoeller C, Gruter IP, Michielin O (2017). Combining talimogene laherparepvec with immunotherapies in melanoma and other solid tumors. *Cancer immunol, immunother* 66(6): 683-695.
- EMA – European Medicines Agency (2016). European Public Assessment Report. Imlygic®. Stand der Information: März 2016. https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/imlygic-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 29.11.2018.
- Fachinformation Imlygic® (2018). Fachinformation 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.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2017). Neue Arzneimittel 2016. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2017*. Berlin, Heidelberg: Springer: 55-135.

- 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 – Talimogen 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). 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 – Talimogen 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.
- 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 – Talimogen 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.
- Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI et al. (2017). Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin: A cancer journal for clinicians* 67(6): 472-492.
- Goel VK, Lazar AJF, Warneke CL, Redston MS, Haluska FG (2006). Examination of mutations in BRAF, NRAS, and PTEN in primary cutaneous melanoma. *The Journal of investigative dermatology/Invest Dermatol* 126(1): 154-160.
- Grigg C, Blake Z, Gartrell R, Sacher A, Taback B, Saenger Y (2016). Talimogene laherparepvec (T-Vec) for the treatment of melanoma and other cancers. *Seminars in oncology/Semin Oncol* 43(6): 2.
- Hartmann A (2017). Pathologie familiärer Tumorsyndrome. *Der Pathologe* 38(3): 143–148.
- Journal Onkologie (2017). Onkolytische Viren - Interview mit Prof. Lauer.. https://www.medizin.uni-tuebingen.de/uktmedia/EINRICHTUNGEN/Kliniken/Medizinische+Klinik/Innere+Medizin+VIII/PDF_Archiv/2017_02_16_Immunonkologie_Interview_Lauer-port-10443-p-85946.pdf, letzter Zugriff: 11.07.2019.
- Kwiatkowska D, Kluska P, Reich A (2019). Beyond PD-1 Immunotherapy in Malignant Melanoma. *Dermatol Ther* 9(2): 243-257.
- Lauer-Fischer (2019). WEBAPO® Infosystem, Lauer-Taxe online 2019. <https://webapo-info.lauer-fischer.de/Infosystem/>, letzter Zugriff: 11.07.2019.
- Leitlinienprogramm Onkologie (2018). Langfassung der Version 3 .1 S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms". https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Langversion_3.1.pdf, letzter Zugriff: 16. 01.2019.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung (2016). Arzneistoffe. Talimogen laherparepvec (Imlygic®). <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/talimogen-laherparepvecimlygic862016/>, letzter Zugriff: 28.11.2018.
- Ribas A, Dummer R, Puzanow I, VaderWalde A, Andtbacka RHI, Michielin O et al. (2017). Oncolytic Virotherapy Promotes Intratumoral T Cell Infiltration and Improves Anti-PD-1 Immunotherapy. *Cell* 170(6): 1109-1119.e10.
- RKI - Robert-Koch-Institut (2017). Krebs in Deutschland 2013/2014. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Krebsregisterdaten/krebs_node.html, letzter Zugriff: 05.02.2019.

4.20 Tenofoviralfenamid (TAF)

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

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

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

Bewertung

Tenofoviralfenamid (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
 weiterer NRTI zur Behandlung von HIV-Infektionen	 für keine TAF-Kombination belegt	 u.U. teurer als zVT, die teilweise generisch erhältlich ist

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

TAF mit Emtricitabin

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

TAF mit Emtricitabin und Rilpivirin

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

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	35 mg 1x tgl.	365	
+ 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	300 mg 2x tgl.	365	
+ Lamivudin	300 mg 1x tgl.	365	12.858,95 €
Atazanavir	200 mg 1x tgl.	365	
+ Ritonavir	100 mg 1x tgl.	365	
+ Abacavir	300 mg 2x tgl.	365	
+ Emtricitabin	200 mg 1x tgl.	365	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	300 mg 2x tgl.	365	
+ TDF	204 mg 1x tgl.	365	20.144,35 €
zu a+b) zVT weitere Patientengruppen³			
Abacavir	300 mg 2x tgl.	365	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	200 mg 1x tgl.	365	3.679,20 €
Abacavir/Lamivudin	600/300 mg 1x tgl.	365	6.905,80 €

¹ zVT weitere Patientengruppen zu b)

² zVT weitere Patientengruppen zu a) und b)

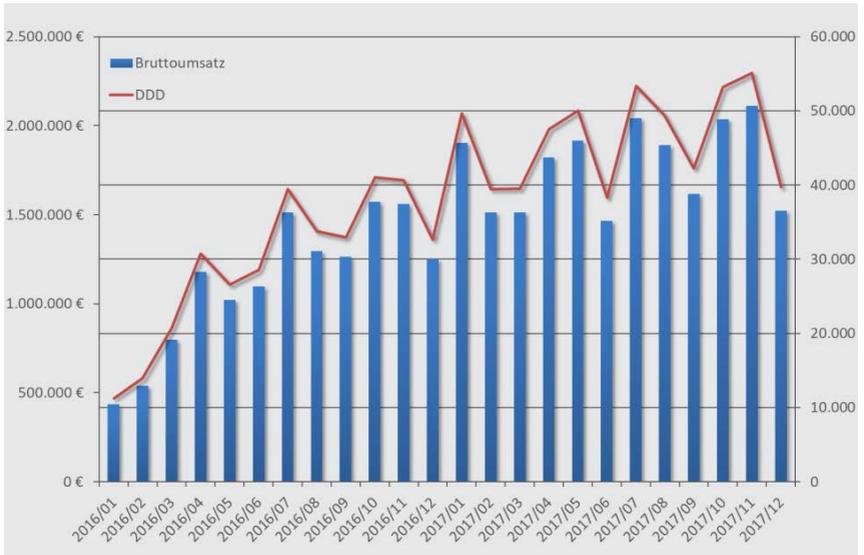
³ Der Übersichtlichkeit halber werden die Kosten, die Behandlungsdauer und der Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die Wirkstoffe der zVT nicht nach den weiteren vier Patientengruppen unterschieden, sondern zusammenfassend aufgelistet.

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

Versorgungsanalysen

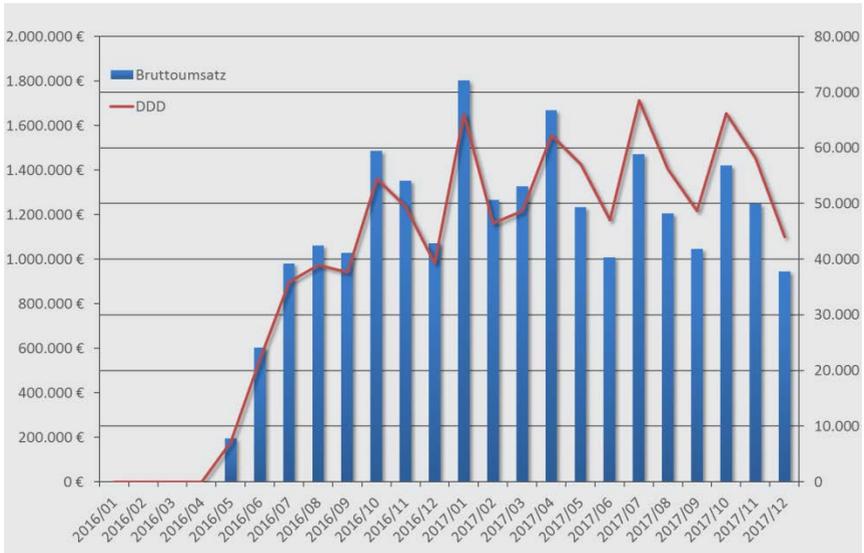
Die Viererkombination Tenofoviralfenamid/Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin wird seit ihrer Markteinführung Anfang 2016 immer häufiger verordnet. Die Anzahl an DDD lag Mitte 2016 noch bei rund 30.000 und hat sich bis Ende 2017 auf mehr als 50.000 pro Monat gesteigert. Die Kosten für das Kombinationspräparat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

Abbildung 4.49: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Tenofovirafenamid/Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin nach Monaten (2016 – 2017)



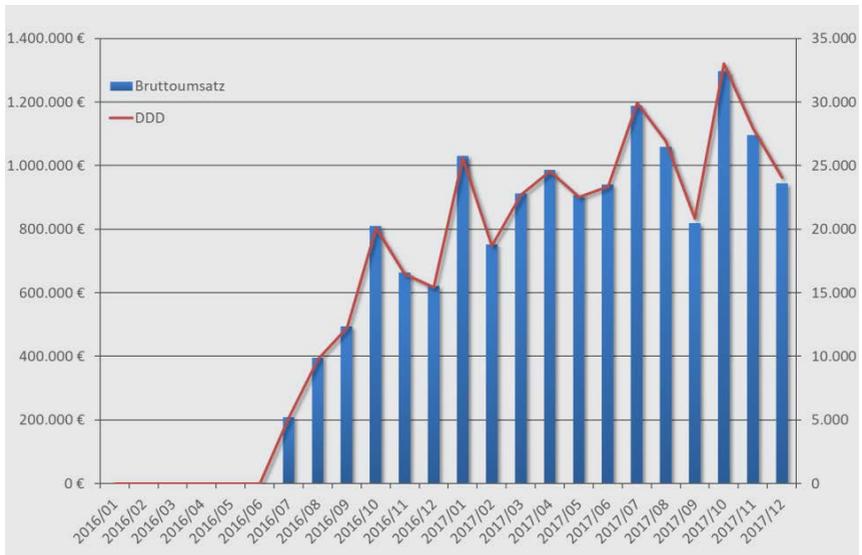
Die Kombination aus TAF und Emtricitabin konnte seit ihrer Einführung Anfang 2016 schnell Marktanteile gewinnen und lag Ende 2016 bei rund 50.000 DDD monatlich. Im Januar 2017 wurde mit 66.120 DDD ein Spitzenwert von über 1.800.000 € erreicht. Monatlich werden inzwischen regelhaft zwischen 50.000 und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

Abbildung 4.50: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Tenofoviralfenamid/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 4.51: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Tenofoviralfenamid/Emtricitabin/Rilpivirin nach Monaten (2016 – 2017)



Wirkstoff und Pharmakologie

Das *prodrug* TAF ist ein synthetisch hergestellter Arzneistoff, der im Körper zum Analogon von Adenosin metabolisiert und dann in einen DNA-Doppelstrang eingebaut wird. Die Reverse Transkriptase des HI-Virus besitzt eine hohe Affinität zu Tenofovir. Die Virusreplikation kann deshalb durch die Gabe dieses Arzneistoffs stark gemindert werden, insbesondere, wenn ein zweites Nucleosidanalogon Teil der Pharmakotherapie ist. Im Gegensatz zu seiner Vorläufersubstanz, dem TDF, reichert sich TAF viel stärker in den Zielzellen der Therapie an, da das Alafenamid-salz erst intrazellulär in seine Wirkform überführt wird und im Plasma relativ stabil ist. Es ist daher möglich, niedrigere therapeutisch wirksame Dosen zu verabreichen, die eine Wirksamkeit sicherstellen. Es resultieren deutlich niedrigere Plasmaspiegel des Wirkstoffs, der potentiell die Nierenfunktion und die Knochendichte schädigt. Da die Lebenserwartung von HIV-Patienten inzwischen durch die effizien-

te Arzneimitteltherapie immer weiter steigt, ist die Vermeidung von Langzeitnebenwirkungen im Interesse der Anwender (Ray et al., 2016).

Zulassung und Präparat

Das Fertigarzneimittel Descovy® wird in zwei Varianten vertrieben: Die Filmtabletten enthalten entweder 10 mg oder 25 mg TAF, kombiniert mit 200 mg Emtricitabin. Die beiden NRTI stellen somit eine Sockeltherapie dar, die mit weiteren antiretroviralen Arzneimitteln ein vollständiges Therapieregime ergibt. Eine Therapie mit TAF/Emtricitabin allein wäre nicht zulassungskonform. Geeignet ist das Fertigarzneimittel für Erwachsene oder Jugendliche ab einem Alter von mindestens zwölf Jahren und 35 kg KG zur Behandlung einer Infektion mit HIV-1. Die Einnahme muss einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Welche Wirkstoffmenge TAF für die Therapie benötigt wird, hängt davon ab, mit welchem dritten Arzneimittel die Erkrankung behandelt werden soll. Aus diesem Grund steht das *backbone* in zwei Varianten zur Verfügung (Fachinformation Descovy®, 2017).

Genvoya® enthält 10 mg TAF und 200 mg Emtricitabin sowie jeweils 150 mg Elvitegravir und Cobicistat. Durch die Kombination der unterschiedlichen Wirkstoffe ist es für die Patienten möglich, eine Infektion mit HIV-1 mit der täglichen Einnahme *einer* Filmtablette zu therapieren. Das Arzneimittel sollte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Zugelassen ist die Anwendung für Erwachsene sowie Jugendliche ab einem Alter von mindestens zwölf Jahren und 35 kg KG. Darüber hinaus ist die fixe Kombination auch für Kinder ab einem Alter von mindestens sechs Jahren und 25 kg zugelassen, falls andere Therapiealternativen auf Grund von Toxizitäten ungeeignet sind (Fachinformation Genvoya®, 2018).

Odefsey® enthält 25 mg TAF in fixer Kombination mit 200 mg Emtricitabin sowie 25 mg Rilpivirin. Das Arzneimittel ist zugelassen zur Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von zwölf Jahren und mindestens 35 kg KG. Die Viruslast darf bei Therapiebeginn nicht über 100.000 Kopien/ml liegen; ferner dürfen keine Mutationen vorhanden sein, die eine Resistenz gegenüber den enthaltenen Wirkstoffen erwarten lassen. Die Tagesdosis liegt bei einer Filmtablette und sollte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden (Fachinformation Odefsey®, 2018).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die Erreger der HIV-Infektion sind HIV-1 und HIV-2, zwei Retroviren, die sich nach einer akuten Ansteckungsphase dauerhaft in den menschlichen Körper einnisten. HIV-2 spielt in Deutschland nur eine untergeordnete Rolle; es kommt fast aus-

schließlich in Westafrika vor. HIV-1 hingegen hat seinen Ursprung zwar ebenfalls in Afrika, hat sich jedoch inzwischen weltweit ausgebreitet. Der Verlauf der durch die beiden Viren ausgelösten Erkrankung ist relativ ähnlich.

Arzneimittel sind aufgrund der Unterschiede im molekularen Aufbau der Zielstrukturen oftmals nur gegen HIV-1 oder HIV-2 wirksam, selten gegen beide Viren gleichzeitig. Die Verbreitung des Erregers erfolgt durch direkten Kontakt mit infizierten Körperflüssigkeiten wie Blut, Sperma, Vaginalsekret, Flüssigkeit auf der Darmschleimhaut sowie Muttermilch (RKI, 2018).

Die akute Phase einer HIV-Infektion ist symptomatisch oft mit einem grippalen Infekt vergleichbar und ist charakterisiert durch Fieber, geschwollene Lymphknoten, Durchfall und Nachtschweiß. Die Symptome können gleichzeitig oder auch einzeln auftreten und werden häufig weder vom Patienten noch vom Arzt als HIV-Infektion wahrgenommen. Die Beschwerden sind auf eine starke Vermehrung der Viren zurückzuführen. Die Infektion geht nach einer Immunantwort des Patienten in eine oftmals symptomfreie Latenzphase über, heilt aber nicht vollständig aus.

Wird die HIV-Infektion nicht behandelt, so befallen die Viren langfristig vor allem Zellen des Immunsystems, zerstören diese und lösen dadurch eine Immunschwäche aus. In dieser Folge kann sich auch das Vollbild der Erkrankung AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) ausbilden, das durch zahlreiche opportunistische Erkrankungen gekennzeichnet ist. Besonders charakteristisch sind zum Beispiel das Kaposi-Sarkom, Pilzinfektionen durch *Pneumocystis jirovecii* oder die Kryptokokkose. HIV-Infektionen sind bisher nicht heilbar, jedoch behandelbar. Dank der Unterdrückung der Virusreplikation durch die Einnahme von antiretroviralen Wirkstoffen bedeutet eine HIV-Diagnose heute kein Todesurteil mehr (RKI, 2018).

Nach Angaben des Robert Koch-Instituts lebten im Jahr 2016 fast 90.000 Menschen in Deutschland mit einer positiven HIV-Diagnose in Deutschland und ca. 3.100 Menschen haben sich innerhalb dieses Jahres neu mit HIV infiziert. Männer, die Sex mit Männern haben, stellen mit etwa 2.500 Infektionen die größte Subgruppe da, vor intravenösen Drogenkonsumenten und Personen, die sich über heterosexuelle Sexualkontakte infiziert haben. In der Bundesrepublik sind bereits knapp 30.000 Menschen an den Folgen der Erkrankung verstorben (RKI, 2017).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassungen der insgesamt drei TAF-haltigen Arzneimittel beruhen auf verschiedenen klinischen Studien, innerhalb deren der neue Wirkstoff gegen unterschiedliche, bewährte Arzneistoffkombinationen getestet worden ist. Besonders interessant ist der direkte Vergleich zwischen Therapieregimen, die TAF anstelle

von TDF enthalten. In vielen Fällen trifft dies jedoch nur auf Subgruppen von Studienteilnehmern zu, da oftmals nicht nur die Sockeltherapie zwischen Studien- und Kontrollgruppe variiert.

Sax und Kollegen zeigten in den Zulassungsstudien GS-US-292-0104 und -0111 (Sponsor: Gilead Sciences), die multizentrisch, doppelblind, 1:1-randomisiert und aktiv kontrolliert worden sind, dass die Anwendung von TAF bei therapienaiven Patienten wirksam und sicher ist. Bei beiden Studien handelt es sich um Phase-III-Studien. Jeweils mehr als 800 Probanden erhielten in fixer Kombination 150 mg Elvitegravir, 150 mg Cobicicistat und 200 mg Emtricitabin. Im Studienarm wurde dies als einzelne Tablette zusammen mit 10 mg TAF verabreicht, im Kontrollarm jedoch zusammen mit 245 mg TDF, sodass hier ein direkter Vergleich der beiden Salze miteinander ermöglicht wurde. Den primären Endpunkt, das virologische Ansprechen nach einer Anwendungsdauer von 48 Wochen, erreichten die Anwender, die auch TAF eingenommen hatten, in 92 % der Fälle (vs. 90 % in der Kontrollgruppe). Die Nicht-Unterlegenheit konnte somit belegt werden. Darüber hinaus ging die Anwendung von TAF im Vergleich zu TDF mit weniger Proteinurien einher und geringerer Abnahme der Creatinin-Clearance sowie der Knochendichte in Hüftknochen und Wirbelkörper (jeweils $p < 0,0001$). Unerwünschte Ereignisse traten bei beiden Therapievarianten ähnlich häufig auf. Besonders oft wurden Diarrhoe (17 % vs. 19 %), Übelkeit (15 % vs. 17 % und Kopfschmerzen (14 % vs. 13 % genannt) (Sax et al., 2015).

Im Rahmen der Zulassungsstudie GS-US-292-0102 (Sponsor: Gilead Sciences), die multizentrisch, doppelblind, 2:1-randomisiert und aktiv kontrolliert durchgeführt worden ist, zeigten Sax und Kollegen die Sicherheit und die Wirksamkeit der Kombination aus TAF plus Emtricitabin in Kombination mit Elvitegravir und Cobicicistat gegenüber einer Sockeltherapie aus TDF plus Emtricitabin. Es handelt sich um eine Phase-II-Studie, an der sich 170 therapienaive Erwachsene beteiligten. Primäre Endpunkte waren das virologische Ansprechen sowie das Auftreten unerwünschter Ereignisse, die in Zusammenhang mit der Therapie standen. Hinsichtlich der Wirksamkeit konnte eine Nicht-Unterlegenheit nach 48 Wochen gezeigt werden (88 % in beiden Studienarmen). Die Creatinin-Clearance hatte sich im Studienarm allerdings signifikant weniger stark verschlechtert ($p < 0,05$). Darüber hinaus hatte sich die Knochendichte des Hüftknochens und der Wirbelsäule deutlich weniger stark verringert ($p < 0,001$). Dies suggeriert, dass TAF besser verträglich ist als TDF bei gleicher Wirksamkeit (Sax et al., 2014).

Ähnliche Ergebnisse zeigten Gallant und Kollegen für Sockeltherapien mit TAF (anstelle von TDF in der Vergleichsgruppe) innerhalb der Zulassungsstudie GS-US-311-1089 (Sponsor: Gilead Sciences), die ebenfalls multizentrisch, doppelblind,

1:1-randomisiert und aktiv kontrolliert worden ist. Die Studienteilnehmer waren therapieerfahren und wiesen eine Viruslast unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml auf. Innerhalb der Studiengruppe wurde TDF in der Sockeltherapie gegen eine entsprechende Dosis TAF ausgetauscht, während die Kontrollgruppe weiterhin ein TDF-haltiges Arzneimittel einnehmen musste. Der primäre Endpunkt der Studie war das virologische Ansprechen auf die Therapie, gemessen anhand der Viruslast. Als dritte Substanz nahmen die Studienteilnehmer Darunavir plus Cobicistat ein. Nach einer Einnahmedauer von 48 Wochen lag der Anteil der Probanden, die weiterhin unterhalb der Nachweisgrenze hinsichtlich der Viruslast lagen, bei 93 % (vs. 92 % in der Vergleichsgruppe). An der Studie beteiligten sich mehr als 600 Personen (Gallant et al., 2016).

An der multizentrischen, unverblindeten und 2:1-randomisierten Zulassungsstudie GS-US-292-0109 (Sponsor: Gilead Sciences), durften nur Probanden teilnehmen, die seit mehr als 96 Wochen ein Therapieregime eingenommen hatten, das auch TDF enthalten hatte und deren Viruslast durch die Einnahme der Therapie bei weniger als 50 Kopien/ml zu Studienbeginn lag. Der primäre Endpunkt der Studie war das virologische Ansprechen auf die Therapie nach insgesamt 48 Wochen. Insgesamt 959 Personen erhielten im Rahmen der Studie die neue Fixkombination aus 10 mg TAF, 200 mg Emtricitabin, 150 mg Elvitegravir und 150 mg Cobicistat. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe erhielten neben TDF unterschiedliche weitere Wirkstoffe, meist Emtricitabin plus z.B. Efavirenz oder auch Elvitegravir plus Cobicistat. Die Teilnahme an der Studie konnte somit für einige Studienteilnehmer bedeuten, lediglich anstelle von TDF nun TAF einzunehmen, jedoch war es auch möglich, künftig anstelle von z.B. Efavirenz nun Elvitegravir plus Cobicistat einnehmen zu müssen. Nach 48 Wochen zeigte sich die Nicht-Unterlegenheit der neuen Wirkstoffkombination, indem bei 97 % der Probanden kein virologisches Versagen festgestellt werden konnte (vs. 93 % in der Kontrollgruppe) (Mills et al., 2016).

Mills und Kollegen hatten ein Jahr zuvor die Ergebnisse der Zulassungsstudie GS-US-299-0102 (Sponsor: Gilead Sciences) veröffentlicht. Diese multizentrische, doppelblinde, 2:1-randomisierte Phase-II-Studie hatte das virologische Ansprechen sowie das Aufzeigen unerwünschter Arzneimittelereignisse als primäre Endpunkte. Mehr als 150 Erwachsene ohne antiretrovirale Vortherapie beteiligten sich an dieser Studie. Die Medikation bestand im Studienarm aus TAF plus Emtricitabin und im Kontrollarm aus TDF plus Emtricitabin, jeweils plus Darunavir und Cobicistat. Nach 24 Wochen lag der Anteil der Probanden mit einer Viruslast von weniger als 50 Kopien/ml bei knapp 75 % in beiden Gruppen, jedoch nach 48 Wochen bei nur ca. 77 % im Studienarm (vs. 84 % in der Kontrollgruppe). Deutlich mehr Personen der Studiengruppe hatten die Therapie abgebrochen. Allerdings zeigten sich

positive Effekte hinsichtlich der Knochendichte und bezüglich der Nierenfunktion (Mills et al., 2015).

In der Zulassungsstudie GS-US-292-0112 (Sponsor: Gilead Sciences), die als multi-zentrische, unverblindete und einarmige Phase-III-Studie konstruiert worden war, sind 242 HIV-positive Probanden mit einer Nierenfunktionsstörung behandelt worden, deren Viruslast bereits bei Studienbeginn unterhalb des Schwellenwerts von 50 Kopien/ml lag. Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung der glomerulären Filtrationsrate, da die *Creatinin-Clearance* sämtlicher Probanden zwischen 30 und 69 ml/Minute lag. Im Rahmen der Studie musste einmal täglich die eine fixe Kombination aus 10 mg TAF, 200 mg Emtricitabin, 150 mg Elvitegravir und 150 mg Cobicistat zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Zuvor hatte die Therapie aus unterschiedlichen Therapieregimen bestanden. Nach einer Studiendauer von 48 Wochen konnte gezeigt werden, dass z.B. Albuminurien und Proteinurien signifikant weniger häufig auftraten als vorher ($p < 0,001$). Darüber hinaus hatte die Umstellung einen positiven Effekt auf die Knochendichte von Hüftknochen und Wirbelkörpern ($p < 0,05$). Insbesondere Personen, die zuvor TDF eingenommen hatten, profitierten hinsichtlich dieses Parameters (Pozniak et al., 2016).

50 Kinder und Jugendliche ab einem Alter von zwölf bis 17 Jahren und mindestens 35 kg KG erhielten in der Zulassungsstudie GS-US-292-0106 (Sponsor: Gilead Sciences), die multizentrisch und unverblindet war und ebenfalls nur einen Studienarm enthielt, eine Arzneistoffkombination aus 10 mg TAF, 200 mg Emtricitabin sowie jeweils 150 mg Elvitegravir und Cobicistat. Die primären Endpunkte der Studie waren pharmakokinetische Parameter für die Wirkstoffe Elvitegravir und TAF sowie die Auswertung von unerwünschten Arzneimittelereignissen, die durch diese Wirkstoffe ausgelöst werden. Die Studie konnte zeigen, dass Plasmaspiegel resultieren, die im Wesentlichen denen entsprechen, die auch bei Erwachsenen beobachtet werden konnten. Schwere unerwünschte Ereignisse traten während der Studie nur im einstelligen Prozentbereich auf (Gaur et al., 2016).

Leitlinienempfehlungen

Gemäß der in Deutschland gültigen Leitlinie, die von der DAIG federführend erarbeitet worden ist und den Status „S2k“ besitzt, soll die Behandlung einer Infektion mit HIV-1 in jedem Fall erfolgen. Das Therapieregime soll aus insgesamt drei Wirkstoffen bestehen, davon zwei aus der Klasse der NRTI sowie einem zusätzlichen Arzneistoff einer weiteren Substanzklasse. Empfohlene Kombinationen von NRTI sind TAF plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin. TDF plus Emtricitabin wird in dieser aktuellen Leitlinie nur noch als therapeutische Alternative aufgeführt und ist kein Mittel der ersten Wahl mehr. Dies wird begründet mit geringe-

ren Schadeffekten auf Knochen und Nieren bei gleicher Wirksamkeit. Als Kombinationspartner werden die Integrasehemmstoffe Dolutegravir, Raltegravir, Elvitegravir plus Cobicicistat sowie Rilpivirin und Darunavir plus Cobicicistat oder Ritonavir empfohlen. Als therapeutische Alternative wird Atazanavir plus Cobicicistat/Ritonavir aufgeführt. Von Efavirenz wird aufgrund eines ungünstigen Nebenwirkungsprofils hingegen abgeraten. Zur Förderung der Adhärenz wird grundsätzlich die Gabe fixer Kombinationen empfohlen. Einschränkungen wie Komorbiditäten, Schwangerschaft oder das Vorliegen von bestimmten Resistenzgenen müssen vor Initiierung einer Therapie berücksichtigt werden (DAIG, 2017).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bei seiner Bewertung hat der G-BA für alle drei betrachteten Wirkstoffkombinationen vier Patientengruppen ermittelt. Bewertet wurde das Vorliegen eines Zusatznutzens für therapienaive oder therapieerfahrene Erwachsene sowie für therapienaive und therapieerfahrene Jugendliche ab einem Alter von zwölf Jahren und 35 kg KG.

Als zVT wurden für die bereits therapieerfahrenen Patienten individuell abgestimmte Therapien definiert, für therapienaive Erwachsene hingegen TDF plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin (als *backbone*), in Kombination mit Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir als drittem Wirkstoff. Für die minderjährigen Patienten gilt nur die Kombination aus Abacavir, Lamivudin plus Efavirenz als zVT.

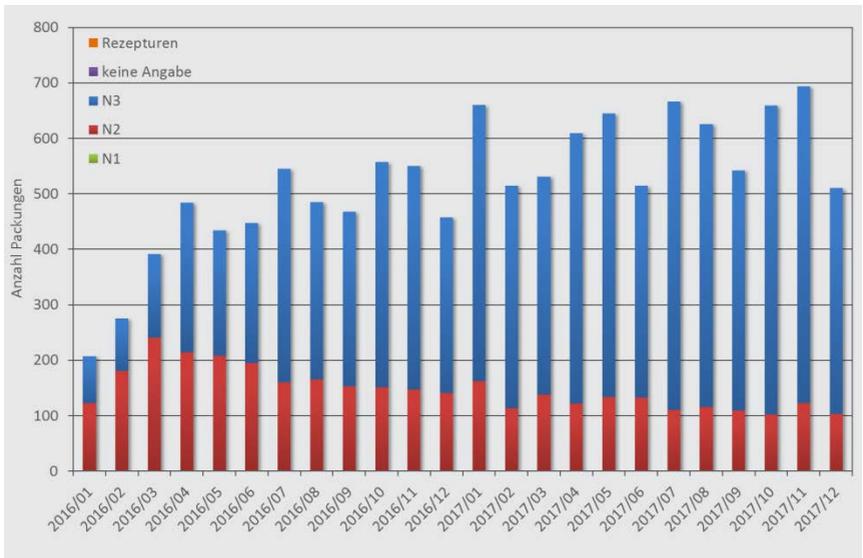
Für alle drei Wirkstoffkombinationen, die TAF als neuen Bestandteil enthalten, sieht der G-BA **keinen Zusatznutzen** in der Anwendung für die jeweiligen Anwender als belegt an. Dies betrifft alle vier betrachteten Subgruppen. Für die minderjährigen Patienten sei die betrachtete Anzahl der Probanden sehr klein und daher kein Vorteil ableitbar. Doch auch durch die größer angelegten Studien könne keine signifikante Verbesserung gezeigt werden, da bei harten Endpunkten wie z.B. der Mortalität oder dem virologischen Ansprechen die zVT ebenso gut zur Therapie geeignet sei wie die neuen Kombinationsarzneimittel. Bemängelt wurden die Studiendesigns, mithilfe derer die neuen Arzneimittel meist nicht gegenüber der vom G-BA definierten zVT verglichen worden sind, sondern gegenüber anderen, zwar etablierten, jedoch für das Verfahren nicht relevanten Therapieregimen (die z.B. Elvitegravir oder Darunavir enthielten). Somit seien oft nur Teile der Studien so aussagekräftig, dass ggf. ein Zusatznutzen daraus abgeleitet werden könnte. Darüber hinaus waren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität überhaupt nicht erhoben worden. Auch die Validierung der Surrogatparameter, die für die Nierenfunktionsleistung stehen, wurde nach Auffassung des G-BA nicht deutlich genug durchgeführt. Ob der propagierte Vorteil daher wirklich dem Patienten

nütze, sei unklar. Ähnlich verhalte sich dies mit der Veränderung der Knochendichte, die z.B. bei einer Therapie mit TAF gegenüber einer Therapie mit TDF zwar weniger negativ beeinflusst werde. Eine Verringerung von Knochenfrakturen hingegen sei nicht gezeigt worden (G-BA, 2016a; G-BA, 2016b; G-BA, 2017).

Versorgungsanalysen

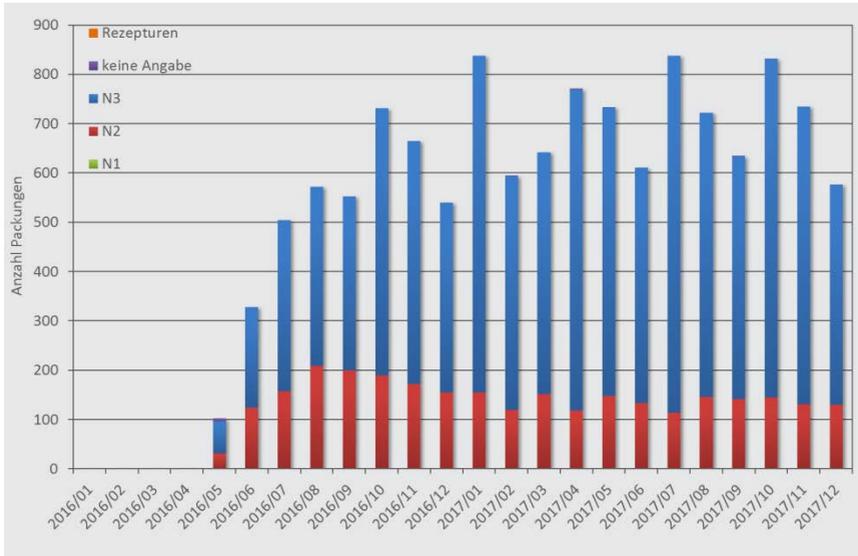
Innerhalb der ersten Monate wurde vor allem die N2-Packung der Kombination TAF/Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin verordnet, jedoch zu Gunsten der größeren Packungseinheit zurückgedrängt. Inzwischen ist der Anteil der großen Packungen deutlich größer als der der kleineren Verpackungseinheiten.

Abbildung 4.52: Verordnete Packungen von TAF/Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin nach Monaten (2016 – 2017)



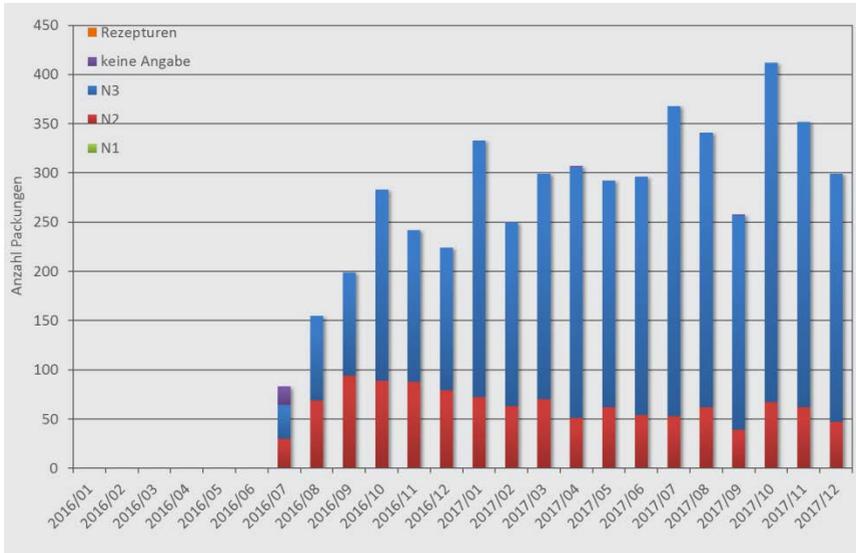
Monatlich werden zwischen 100 und 200 Packungen der Größe N2 verordnet, während die N3-Packung bei der Verordnungshäufigkeit der Kombination TAF/Emtricitabin klar favorisiert wird.

Abbildung 4.53: Verordnete Packungen von TAF/Emtricitabin (2016 – 2017)



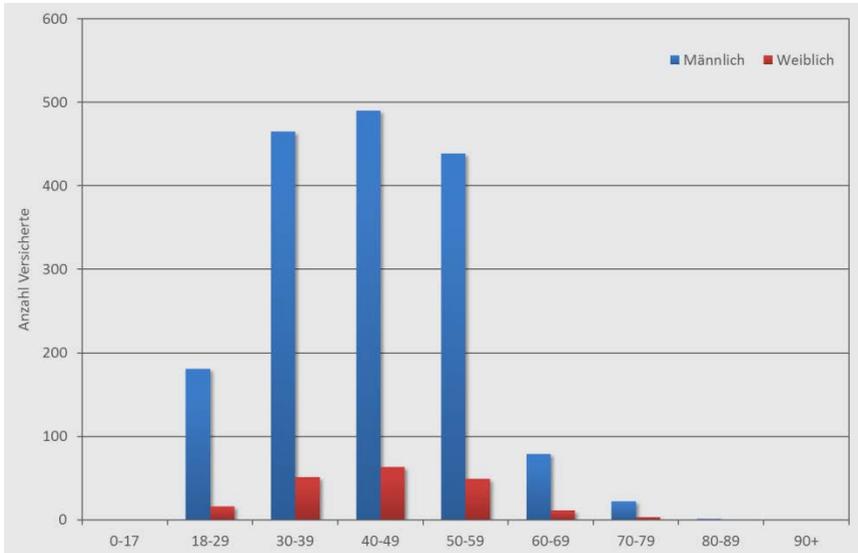
Die Dreifach-Kombination TAF/Emtricitabin/Rilpivirin wurde von Beginn an tendenziell häufiger in der Packungsgröße N3 verordnet. Dieser Trend hat sich bis Ende 2017 hin verstärkt; die Abgabe kleinerer Packungseinheiten bildet die Ausnahme.

Abbildung 4.54: Verordnete Packungen von TAF/Emtricitabin/Rilpivirin nach Monaten (2016 – 2017)



Die Vierfach-Kombination erhalten zahlenmäßig vorrangig Männer. Betrachtet man das Alter, so fällt auf, dass auch viele jüngere Patienten mit diesem Arzneimittel behandelt werden. Personen zwischen 30 und 39 Jahren wird das Präparat ähnlich oft verschrieben wie zwischen 50 und 59.

Abbildung 4.55: Patienten mit TAF/Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin nach Monaten (2016 – 2017)



Die neue Kombination TAF/Emtricitabin wird vor allem Männern verschrieben. Insbesondere Personen zwischen 40 und 59 Jahren werden Verordnungen über das neue Arzneimittel ausgestellt.

Abbildung 4.56: Patienten mit TAF/Emtricitabin nach Monaten (2016 – 2017)

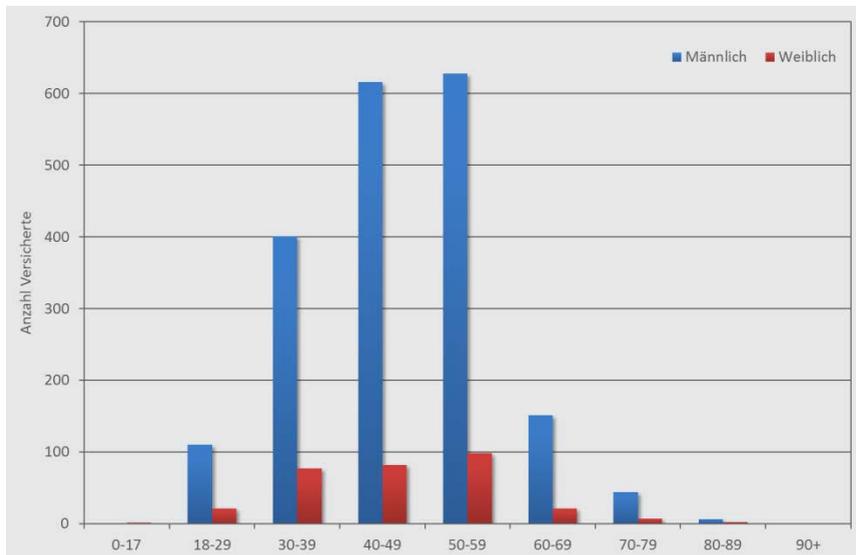
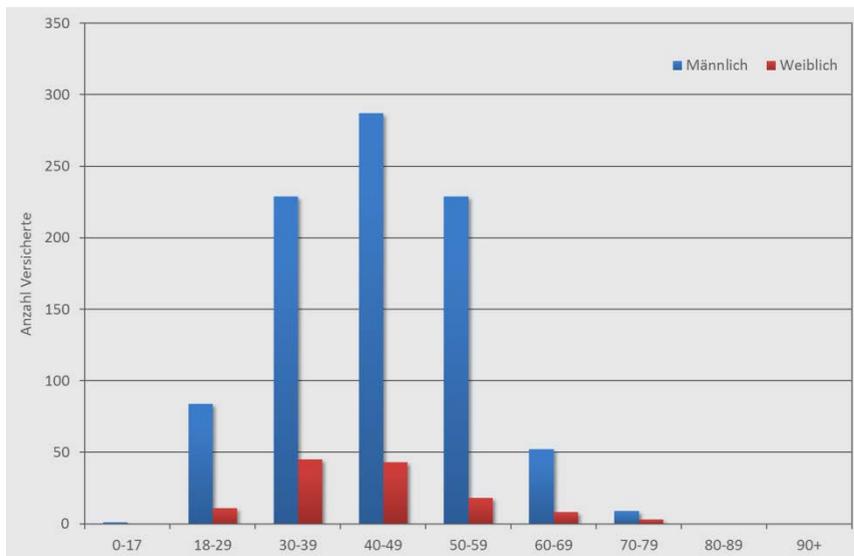


Abbildung 4.57: Patienten mit TAF/Emtricitabin/Rilpivirin nach Monaten (2016 – 2017)



Das Kombinationsarzneimittel TAF/Emtricitabin/Rilpivirin wird vor allem Männern verschrieben, die zwischen 30 und 59 Jahre alt sind. Insbesondere Frauen erhalten das Arzneimittel eher im Einzelfall.

Quellen

DAIG – Deutsche AIDS-Gesellschaft (2017). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Klassifikation: S2k. <https://daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-1-infektion>, letzter Zugriff: 14.02.2019.

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.). Arzneiverordnungs-Report 2017. Berlin, Heidelberg: Springer: 55-135.

- Gallant JE, Daar ES, Raffi F et al. (2016). Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: A randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV* 3(4): e158-e165. doi: 10.1016/S2352-3018(16)00024-2.
- Gaur AH, Kizito H, Prasitsuebsai W et al. (2016). Safety, efficacy, and pharmacokinetics of a single-tablet regimen containing elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in treatment-naïve, HIV-infected adolescents: A single-arm, open-label trial. *Lancet HIV* 3(12): e561-e568. doi: 10.1016/S2352-3018(16)30121-7.
- 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/Tenofoviralfafenamid. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4043/2016-11-03_AM-RL-XII_Emtricitabin_Tenofoviralfafenamid_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/Tenofoviralfafenamid. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3828/2016-06-16_AM-RL-XII_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfafenamid_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/Tenofoviralfafenamid. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1980/2012-07-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofoviralfafenamid_TrG.pdf, letzter Zugriff: 11.07.2019.
- Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J et al. (2016). Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: A randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 16(1): 43–52. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00348-5.
- Mills A, Crofoot G, McDonald C et al. (2015). Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate in the First Protease Inhibitor-Based Single-Tablet Regimen for Initial HIV-1 Therapy: A Randomized Phase 2 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 69(4): 439–445. doi: 10.1097/QAI.0000000000000618.
- Pozniak A, Arribas JR, Gathe J et al. (2016). Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 71(5): 530–537. doi: 10.1097/QAI.0000000000000908.
- 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.
- RKI - Robert-Koch-Institut (2017). Epidemiologisches Bulletin Nr. 47/2017. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland. Stand der Information: Dezember 2016. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/47_17.pdf?__blob=publicationFile letzter Zugriff: 14.02.2019.
- RKI - Robert-Koch-Institut (2018). RKI-Ratgeber HIV-Infektion/AIDS. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HIV_AIDS.html, letzter Zugriff: 14.02.2019.
- Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M 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.

Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F et al. (2014). Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 67(1): 52–58. doi: 10.1097/QAI.000000000000225.

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 Abendessen 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, 2016a).

Die Zulassung der Kombination beruht maßgeblich auf der internationalen, multi-zentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten, 2:1-randomisierten Phase-III-Studie RECURSE (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 Vortherapien 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 RA T 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 Vortherapien 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 granulocystenstimulierender 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, 2015a; 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/m^2 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
 weitere palliative Therapieoption bei mKRK neben Regorafenib	 befristeter G-BA Beschluss (04/2020): Anhaltspunkt für geringen ZN keine Daten zu Morbidität/HRQoL; limitierte Daten zu ECOG-PS ≥2	 patientenindividuell

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	Schrittinovation

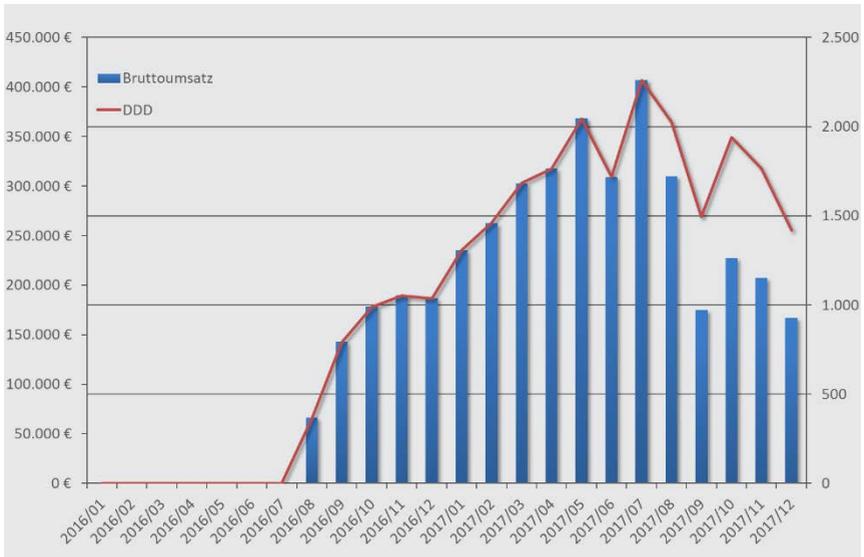
Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel Trifluridin/Tipiracil	2x tgl. 35 mg/m² 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 Preisenkung 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 4.58: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Trifluridin/Tipiracil nach Monaten (2016 – 2017)



Wirkstoffe und Pharmakologie

Bei Trifluridin (Synonym: FTD) handelt es sich um ein antineoplastisches Thymidin-basiertes Nucleosid-Analogon, das nach Aufnahme in die Tumorzellen vom Enzym Thymidin-Kinase phosphoryliert sowie nach weiterer Metabolisierung als Baustein in die Desoxyriboneukleinsäure (DNS) eingebaut wird. Hierdurch wird die Zellteilung blockiert. Der Wirkstoff unterliegt nach oraler Gabe einem hohen *First-Pass-Effekt*. Ein rascher Abbau von Trifluridin durch das Enzym Thymidin-Phosphorylase (TPase) kann durch den Wirkstoff Tipiracil gehemmt werden. Im neuen Fertigarz-

neimittel werden Trifluridin und Tipiracil im molaren Verhältnis 1:0,5 kombiniert. Nach oraler Gabe der Kombination liegen nach zwei bis drei Stunden maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) vor. Im Vergleich zur Monotherapie mit Trifluridin bewirkt die Kombination mit dem TPase-Hemmer Tipiracil eine 37-fach größere AUC_{0-last} sowie 22-fach höhere C_{max} . Obgleich die Gabe der Kombination nach einer Mahlzeit zu 40 % geringerer C_{max} von Trifluridin bzw. C_{max} und AUC von Tipiracil führt, wird eine postprandiale Gabe zwecks besserer Verträglichkeit konform der Zulassungsstudie empfohlen. Trifluridin liegt zu mehr als 96 % an Plasmaproteine, vorwiegend Albumin, gebunden vor, Tipiracil weniger als 8 %. Somit weist Trifluridin ein scheinbares Verteilungsvolumen von 21 l, Tipiracil von 333 l auf. Interaktionen sind im Kontext der renalen Elimination über den organischen Kationen-Transporter 2 (*organic cation transporter 2*, OCT2) bzw. *multidrug and toxin extrusion protein* (MATE) denkbar, desgleichen für andere Thymidin-Analoga wie Zidovudin. Im AMES-Test, im Chromosomenaberrationstest in Säugetierzellen sowie im Mikrokerntest bei Mäusen konnte Genotoxizität nachgewiesen werden, sodass das Kombinationspräparat als potenzielles Karzinogen eingestuft wurde. Folglich rät der pU sowohl Frauen und Männern bis sechs Monate nach Therapieende zu einer sicheren Empfängnisverhütung mittels Barriere-Methoden (Servier Deutschland GmbH, 2016).

Zulassung und Präparat

Seit Mitte der sechziger Jahre des 20. Jahrhunderts ist der Wirkstoff Trifluridin bekannt, er befand sich bereits von 1975 bis 2012 zur Therapie der Herpes-Keratitis in verschiedenen Ophthalmika (bspw. Triflumann Augentropfen® oder Viroptic®) im Handel (atd, 2019; CDER, 2015b). Die Toxizität einer systemischen, zytostatischen Monotherapie notwendiger Dosen Trifluridins ist zu hoch, sodass erst durch die Kombination mit dem TPase-Hemmer Tipiracil ein therapeutischer Gebrauch als orale Darreichungsform bei mKRK ermöglicht wurde (Mayer et al., 2015). Der pU beantragte eine zentrale Zulassung bei der EMA mit der Begründung, dass es sich beim TPase-Hemmer Tipiracil um einen neuen Wirkstoff handle (CHMP, 2016b). Seitens der europäischen Kommission erfolgte die Erstzulassung der Kombination Trifluridin/Tipiracil am 24. April 2016 (EMA, 2016b). Das Anwendungsgebiet beinhaltet erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mKRK), welche bereits Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien bzw. Arzneimittel mit Wirkung auf den Gefäßwachstumsfaktor (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) Anti-VEGF- oder den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) Anti-EGFR-Substanzen in vorheriger Therapielinie erhalten haben oder für diese nicht geeignet sind, d.h. in letzter Therapielinie, also palliativ. Gemäß Fachinformation werden die Filmtabletten zweimal täglich bis zu einer Stunde nach Frühstück

und Abendessen mit 35 mg je m² Körperoberfläche (KOF) an den Tagen eins bis fünf sowie acht bis zwölf des 28-Tage Zyklus gegeben. Bei 1,90 m² KOF beträgt die Dosis zweimal täglich 65 mg. Aufgrund der im Handel verfügbaren Wirkstärken hat der Patient zweimal täglich je drei Tabletten zu 15 mg (bezogen auf Trifluridin) sowie eine Tablette zu 20 mg einzunehmen. In der Fachinformation werden drei Stufen der Dosisreduktion definiert, d.h. 30, 25 bzw. 20 mg/m² KOF. Eine Therapie sollte bis zur Tumorprogression oder Auftreten limitierender Toxizität erfolgen. Vor jedem Therapiezyklus sollte ein aktuelles Blutbild vorliegen (EMA, 2016a). Erstmals wurde die Kombination Trifluridin/Tipiracil als Filmtabletten zum 15.08.2016 in der Lauer-Taxe gelistet (Lauer-Fischer GmbH, 2016).

Zum 22.09.2015 wurde die Kombination bereits von der US-amerikanischen Behörde *Food and Drug Administrations* (FDA) mit *Fast track designation*, d.h. beschleunigt zugelassen (FDA, 2015), in Japan bereits im März 2014 seitens der *Pharmaceutical and Medical Devices Agency* (PMDA) (PMDA, 2014).

Als zweites Anwendungsgebiet erfolgte seitens der FDA zum 22.02.2019 die Indikationserweiterung zur Behandlung des rekurrenten, metastasierten Adenokarzinoms des Magens bzw. gastro-oesophagealen Übergangs (GEJ) als Arzneimittel zur Therapie seltener Leiden (*orphan drug designation*) im beschleunigten Verfahren, *priority review* (FDA, 2019b). Auch bei der EMA wurde die Indikationserweiterung im Oktober 2018 beantragt (Taiho & Sevier, 2018).

Die australische Zulassungsbehörde TGA beauftragte einen besonderen Warnhinweis (4.4) zu fehlenden Daten für Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 (TGA, 2017) sowie aufgrund des komplexen Dosierungsregimes einen besonderen Einnahmeplan zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (TGA, 2018).

Informationen zum Indikationsgebiet

Bösartige epitheliale Tumoren des Kolons und Rektums (ICD-10 GM: C18-C20) weisen in Europa eine Inzidenz von 30 bis 40 Fälle je 100.000 Einwohner und Jahr auf, wobei geographische Unterschiede gegeben sind (Fritsch & Zirlik, 2017). Bei den krebsbedingten Todesfällen wurden im Jahr 2015 16.672 Patienten mit Kolon- sowie 7.702 mit Rektumkarzinom gezählt, was 7,1 % bzw. 3,3 % aller krebsbedingten Todesfälle ausmacht (DESTATIS, 2018). Somit entfallen in etwa 13 % aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland auf Kolorektalkarzinome. Ein 5 %iges Lebenszeitrisiko ist gegeben, bei einer Verteilung von 4:3 von Männern zu Frauen mit steigender Inzidenz in höherem Lebensalter, bei einem mittleren Erkrankungsalter von 70 bis 75 Lebensjahren und rund 10 % der Fälle vor dem 50. Lebensjahr sowie seltenem Auftreten vor dem 40. Lebensjahr (Fritsch & Zirlik, 2017).

Als Lebensstil präventable Risikofaktoren sind Adipositas, Bewegungsmangel, ballaststoffarme Kost, Fettkonsum, Verzehr von rotem Fleisch sowie langjähriger Nikotin bzw. Alkoholabusus bekannt. Weiterhin bedingen eine vorherige Bestrahlung des Abdomens, das Vorliegen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) wie Colitis ulcerosa oder auch Morbus Crohn, kolorektale Adenome oder Karzinome in der Eigen- und Familienanamnese ein erhöhtes Risiko für Kolorektalkarzinome. Molekulargenetisch können verschiedene tumoraktivierende Mutationen unterschieden werden. So liegt in 50 bis 60 % der Fälle eine KRAS (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*)- oder NRAS-Mutation vor, die sich auch auf die Wahl der Therapie auswirkt, d.h. dass eine Resistenz gegen eine Anti-EGFR-Therapie gegeben ist. Bei 5 bis 15 % liegt eine BRAF-Mutation vor, die einen ungünstigen Prognosefaktor darstellt.

Histologisch liegt in 90 bis 95 % der Fälle ein Adenokarzinom, in 2 bis 7 % ein Karzinoid vor. Kolorektalkarzinome betreffen zu 50 % Sigma bzw. Rektum sowie je zu einem Viertel Coecum bzw. Kolon ascendens und Kolon transversum bzw. descendens. Metastasen liegen bereits bei 20 % der Erstdiagnosen vor, betroffen sind Lymphknoten, Bauchfell, Leber, Lunge, Knochen bzw. ZNS. Die Fünfjahresüberlebensraten liegen im Stadium II über 60 %, in Stadium III bei 30 bis 50 % und IV bei über 10 %.

Durch einen gesunden Lebensstil (ausreichend Bewegung, angepasste Ernährung, Vermeidung von Noxen) sowie regelmäßiger Koloskopien ab dem 55. Lebensjahr kann das individuelle Risiko an Kolorektalkarzinomen zu erkranken, reduziert werden (Fritsch & Zirlik, 2017).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung im Anwendungsgebiet metastasiertes Kolon- bzw. Rektumkarzinom (mKRR) beruht auf der internationalen, multizentrischen, doppelblinden, placebo-kontrollierten, 2:1-randomisierten Phase-III-Studie RECOUSE (Sponsor: Taiho Oncology Inc., NCT01607957), welche die Gabe von 35mg/m² KOF Trifluridin/Tipiracil (Synonym TAS-102) vs. Placebo zusätzlich zu jeweils bester, unterstützender Behandlung (*Best Supportive Care*, BSC), an 800 Patienten verglich (ClinicalTrials.gov, 2017). Eingeschlossen werden konnten Patienten mit metastasierten Adenokarzinomen des Kolons bzw. Rektums mit Therapieversagen bzw. toxisitätsbedingtem Abbruch von mindestens zwei Vortherapien konform Zulassungstext, d.h. Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Anti-VEGF- bzw. Anti-EGFR-Wirkstoff, welche sich bei gutem Allgemeinzustand nach *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status* (ECOG-PS 0-1) befanden (Mayer et al., 2015). Ausgeschlossen waren unter anderem Patienten mit ZNS-Metastasen bzw. drainagebedürftigen Ascites, eingeschränkter Leber- bzw. Nierenfunktion bzw. ECOG-PS \geq 2

(CDER, 2015b). Stratifiziert wurden die Patienten nach KRAS-Gen-Status (Wild-Typ oder mutiert), Zeit seit Diagnose des ersten Auftretens von Metastasen (<18 bzw. ≥18 Monaten) sowie geographischer Region (1: Asien [Japan] vs. 2: Westen [US, Europa, Australien]). Die eingeschlossenen Patienten waren im Mittel 63 [27-82] Jahre alt, zu 38 % weiblich bzw. 62 % männlich, kamen zu 33 % aus Japan sowie 67 % aus Region 2, wiesen zu 51 % eine KRAS-Mutation und zu 49 % KRAS-Wildtyp auf, bei 21 % lagen ≥18 Monate, bei 79 % <18 Monate seit Erstdiagnose der Metastasen zurück. Als Anzahl der Vortherapien zwei, drei oder ≥ vier wurden unter Verum 18%/22%/60 % vs. 17%/20%/63 % unter Placebo berichtet (Mayer et al., 2015).

Daten zum primären Endpunkt Gesamtüberleben, *Overall Survival*, OS wurden nach 571 Todesfällen zum 24.01.2014 im ersten Datenschnitt erhoben, die weiteren Endpunkte zum 31.01.2014. Im Mai 2014 erfolgte die Entblindung der Studie und zwei Teilnehmer wechselten vom Placebo- in den Verum-Arm. Ein zweiter Datenschnitt zum OS liegt zum 08.10.2014 vor, hier konnte eine statistisch signifikante Verlängerung des OS um 2,0 Monate gezeigt werden, d.h. unter Verum 7,2 [6,6; 7,8] vs. 5,2 [4,6; 5,9] Monate bei einem Effektschätzer von 0,69 [0,59; 0,81] und p-Wert <0,001 (G-BA, 2017a). Zum sekundären Endpunkt progressionsfreies Überleben, *Progression free survival*, PFS, welches radiologisch anhand der *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST Version 1.1 (Eisenhauer et al., 2009) erhoben wurde, ergab sich zum Stichtag 08.10.2014 eine absolute Verlängerung um 0,3 Monate, wobei das PFS unter Verum bei 2,0 [1,9; 2,1] vs. 1,7 [1,7; 1,8] Monate unter Placebo lag (HR: 0,49 [0,42; 0,58]; p<0,001). Als weitere sekundäre Endpunkte wurden die Krankheitskontrollrate (*disease control rate*, DCR) sowie Zeit bis zur Verschlechterung (*time to deterioration*, TTD) erhoben (Mayer et al., 2015).

Umfassende Daten zur Morbidität bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität, *Health related quality of life* (HRQoL), welche in onkologischen Zulassungsstudien zumeist mithilfe der Erhebungsinstrumente (validierte Fragebögen) *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*, bspw. EORTC QLQ-C30 (EORTC, 2019) oder *EuroQol Group 5 Dimension*, EQ-5D (EuroQol Group, 2019) ermittelt werden, wurden in der Studie RECURSE nicht erfasst, obschon neben dem pU einer der für das Design von RECURSE verantwortlich zeichnenden Autoren (Mayer et al., 2015) auch an den zuvor begonnenen Phase-III-Studien der Wirkstoffe Ramucirumab (Tabernero et al., 2015) und Regorafenib (Grothey et al., 2013) ebenfalls beteiligt war und in diesen Studien EQ-5D sowie QLQ-C30 zum Einsatz kamen.

Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung bzw. Beginn einer weiteren onkologischen Therapie erfasst. Für die Zulassungsbehörden waren UE im Rahmen der Myelosuppression sowie gastrointestinale Störungen bzw. Infektionen von besonderem Interesse (*Adverse events of special interest*, AESI). Es wurden unter Verum vs. Placebo gehäuft Neutropenie (67 vs. 38 %), Leukopenie (77 vs. 21 %), Anaemie (77 vs. 18 %) bzw. Thrombozytopenie (42 vs 5 %) berichtet (Mayer et al., 2015). Im Rahmen des EPAR weist das CHMP auf Behandlungsabbruch in Folge von Anaemie bei 0,3 % Patienten unter Verum hin, weiterhin auf notwendige Bluttransfusionen bei 16,9 % der Patienten sowie der Gabe von granulocytenkoloniestimulierende Faktoren (G-CSF) bei 9,4 % unter TAS-102 sowie drei Todesfällen in Folge fataler Infektionen. Insgesamt erachtet der CHMP das Nebenwirkungsprofil als im Kontext der palliativen Therapie mittels Einschränkung der Verordnung der Kombination nur durch erfahrene Onkologen sowie engmaschige Kontrolle mittels aktueller Blutbilder beherrschbar (CHMP, 2016b). Der G-BA bemängelt sowohl die Darstellung der UE im Dossier des pU, welches auch nach Einschätzung der Prüfärzte auf Krankheitsprogression zurückzuführende Ereignisse beinhaltet, als auch, dass im Kontext der nachgereichten, ergänzenden Auswertungen von UE ohne die Effekte der Krankheitsprogression, weder Ereignishäufigkeiten noch Kaplan-Meier-Kurven übermittelt wurden, sodass im Ergebnis keine validen Aussagen zu durch Trifluridin/Tipiracil verursachten UE seitens IQWiG/G-BA getroffen werden konnten und eine Darstellung der kombinierten Ereignisse UE/klinische Progression erfolgte. Durch unterschiedliche Beobachtungsdauern in Verum- und Kontroll-Arm setzte das IQWiG zeitadjustierte Analysen im Kontext der UE ein. Bei nahezu allen Patienten der Studie RECURSE traten UE auf, d.h. 98,3 % vs. 93,2 % unter Placebo. Die Zeit bis zum Eintreten schwerwiegender UE, (SUE inkl. klinischer Progression) war unter Verum zum ersten Datenschnitt signifikant verlängert (HR: 0,70 [0,53; 0,91]; $p = 0,008$), wohingegen zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 unter Verum signifikant früher auftraten (HR: 1,44 [1,18; 1,77]; $p < 0,001$). Ein Studienabbruch wegen UE (ohne klinische bzw. radiologische Progression) berichtete der pU dem G-BA unter Verum numerisch häufiger 19 (3,6 %) vs. 4 (1,5 %) (HR: 1,22 [0,40; 3,75]; $p = 0,723$) (G-BA, 2017b).

Es liegen zwei zur Phase-III-Studie publizierte Subgruppen-Analysen vor. Eine zur spanischen Kohorte, welche mit 112 der 403 Teilnehmer 28 % der Region EU ausmacht und auf die Unterschiede zur Region 1 (Japan) eingeht, insbesondere auf den höheren Anteil von Patienten mit ECOG-PS 1 sowie regionale bzw. kulturelle Unterschiede bei der Einstufung nach ECOG-PS (Longo-Muñoz et al., 2017). Die zweite Subgruppenanalyse, welche die australische Kohorte nicht berücksichtigt, bestätigt diesen Sachverhalt, indem in Region 1 mehr Patienten mit ECOG-PS 0, besserer Nierenfunktion und Prognose eingeschlossen wurden (van Cutsem et al.,

2018). Beide Subgruppen-Analysen sind im Kontext der Ein- und Ausschlusskriterien zu interpretieren und wurden vom pU finanziert.

Im Rahmen der Subgruppenanalysen weisen sowohl FDA als auch IQWiG auf ein Kreuzen der OS-Kurven im Kaplan-Meier-Plot bei Patienten mit 2 vs. ≥ 3 Vortherapien hin (CDER, 2015a; IQWiG, 2016).

In einer RECURSE ähnlichen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten asiatischen Phase-III-Studie TERRA (Sponsor: Taiho Oncology) mit Studienzentren in China, der Republik Korea und Thailand konnte unter TAS-102 eine absolute Verlängerung des OS um 0,7 Monate gezeigt werden (7,8 vs. 7,1 Monate; HR: 0,79 [0,62; 0,99]; $p = 0,035$) (Xu et al., 2018).

Aus Japan liegen bedingt durch die weltweite Erstzulassung bereits länger Daten zur Anwendung der Kombination Trifluridin/Tipiracil vor, es wurden 205 schwere unerwünschte Reaktionen (*serious adverse reactions*, SAR) bei 110 Fällen berichtet, hierunter auch neue, wie interstitielle Lungenerkrankungen oder Gerinnungsstörungen (TGA, 2018).

Leitlinienempfehlungen

Die aktuelle S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom empfiehlt unter 9.12.2 den Einsatz der Kombination Trifluridin/Tipiracil bei Patienten, die alle verfügbaren Chemotherapien/Antikörper erhalten haben oder für diese nicht geeignet sind mit Empfehlungsgrad B bei Evidenzgrad (*Level of Evidence*, LoE) 1b (AWMF, 2019).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der G-BA hat den Beschluss zur Nutzenbewertung der Kombination Trifluridin/Tipiracil vom 02.02.2017 aufgrund unvollständiger Daten zunächst **bis 31.01.2019 befristet** und diese mit erneutem Beschluss vom 05.07.2018 bis zum **01.04.2020** verlängert (G-BA, 2018a; G-BA, 2017a; G-BA, 2018a). Auf Basis der vom pU übermittelten bzw. nachgereichten Daten stellt der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** fest. Er begründet dies mit einer relevanten Verlängerung der Überlebensdauer bei gleichzeitig vorliegenden Schadensaspekten in der Phase-III-Studie RECURSE. Die vom pU vorgelegte Phase-II-Studie J003 wurde aufgrund Unsicherheiten einer zulassungskonformen Behandlung nicht berücksichtigt. Der G-BA geht von einem hohen Verzerrungspotenzial der Studie RECURSE auf Ebene der Endpunkte außer OS aus. Weder Symptomatik noch HRQoL seien erhoben worden, desgleichen sei in Folge des palliativen Settings im klinischen Alltag in Deutschland von einem ECOG-PS ≥ 2 auszugehen, welche nicht in RECURSE eingeschlossen werden konnten. Weiterhin sei das mittlere Erkan-

kungsalter in Deutschland deutlich höher im Vergleich zur Population in RECURSE. Auch den Ausschluss palliativer Radiotherapie bzw. medikamentöser Krebstherapie im Kontext BSC in der Behandlungsphase, jedoch der Applikation ebensolcher Therapien in der Nachbeobachtungsphase von RECURSE bei 41,6 % der Patienten im Verum- vs. 42,5 % im Placebo-Arm wirft die Frage auf, inwiefern es sich zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses um „austherapierte“ mKRR-Patienten handelte. Im Ergebnis stellt der G-BA „eine erhebliche Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland.“ (TrG, Seite 6) fest. In den Ausführungen zur Begründung der Befristung des Beschlusses nennt der G-BA explizit die bis April 2020 zu liefernden Daten zur Morbidität, HRQoL und Nebenwirkungen in einer der deutschen Versorgungsrealität entsprechenden Studienpopulation (G-BA, 2017b).

Offen bleiben Fragen zu prognostischen Biomarkern, insbesondere zur Expression von Thymidinkinase (TK), TPase, MSI, welche bei der Selektion der Patienten, die am besten vom Gebrauch der Kombination aus Trifluridin/Tipiracil profitieren könnten, helfen.

Versorgungsanalysen

Die monatlich abgerechneten Packungen der Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil verlaufen analog der DDD der zuvor interpretierten Versorgungsanalyse in Abb. 4.58.

Abbildung 4.59: Anzahl verordneter Packungen Trifluridin/Tipiracil je Monat nach Packungsgröße (2016 – 2017)

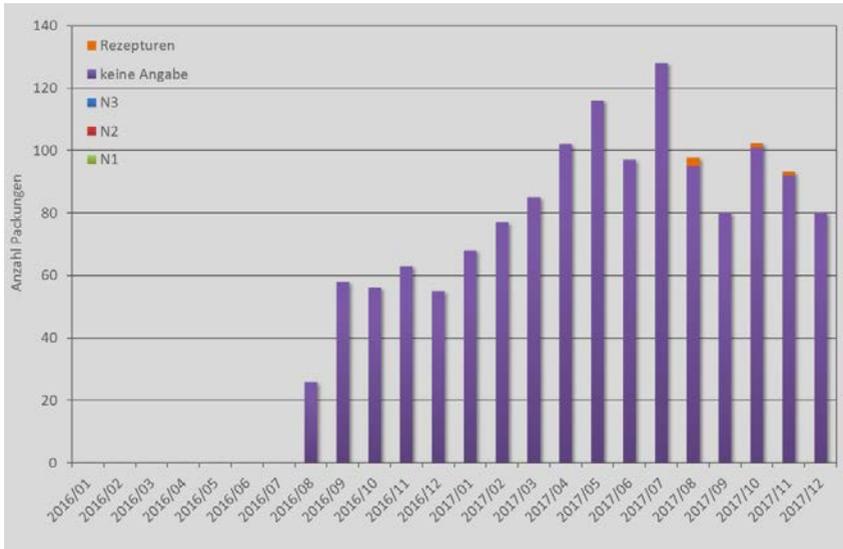
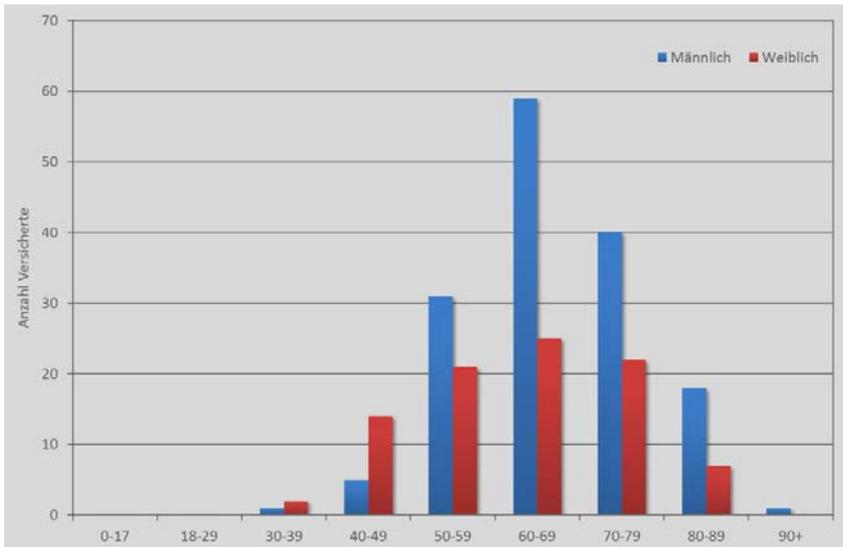


Abbildung 4.60: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Trifluridin/Tipiracil nach Alter und Geschlecht (2016 – 2017)



In der Lebensaltersstufe 30 bis 39 Jahre erhielten zwei Frauen und ein Mann die Kombination Trifluridin/Tipiracil verordnet, in der nachfolgenden Altersgruppe 40 bis 49 Jahre fünf Männer und 14 Frauen, was insgesamt einem Anteil von ca. 10 % der Betroffenen entspricht. In den nachfolgenden Lebensaltersstufen kehrte sich das Verhältnis um, d.h. es werden mehr Männer als Frauen mit den Wirkstoffen therapiert. In der Altersgruppe 50 bis 59 Jahren waren es 31 Männer und 21 Frauen, von 60 bis 69 Jahren waren es 59 Männer und 25 Frauen. Der Anteil der nachfolgenden Altersgruppen entspricht 36 % der Patienten, d.h. zwischen 70 und 79 Jahren wurden 40 Männer und 22 Frauen, von 80 bis 89 Jahren 18 Männer und sieben Frauen sowie ein Mann über 90 behandelt.

Quellen

- atd – arznei-telegramm Datenbank (2019). Wirkstoff: Trifluridin/Auge. 2019. <https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?art=mono&nummer=57211&ord=uaw&ah=ah>, letzter Zugriff: 02.04.2019.
- AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (2019). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Langversion 2.1. 2019. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OL_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf, letzter Zugriff: 03.04.2019.
- CDER – Center for Drug Evaluation and Research (2015a). Statistical Review(s). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207981Orig1s000StatR.pdf, letzter Zugriff: 04.04.2019.
- CDER – Center for Drug Evaluation and Research (2015b). Summary review - Lonsurf. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207981Orig1s000SumR.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 (RECURSE) 2017. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01607957?term=tas102&phase=2&rank=4>, letzter Zugriff: 03.04.2019.
- DESTATIS (2018). Die 10 häufigsten Todesfälle durch Krebs. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Sterbefaelle-Krebs-Insgesamt.html>, letzter Zugriff: 06.03.2018.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours. *Eur J Cancer* 45(2): 228-47.
- EMA – European Medicines Agency (2016a). Lonsurf: EPAR – Product Information [SPC]. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_de.pdf, letzter Zugriff: 04.04.2019.
- EMA – European Medicines Agency (2016b). Lonsurf - Trifluridine / Tipiracil. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lonsurf#overview-section>, letzter Zugriff: 03.04.2019.

- EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer (2019). Questionnaires & Tools. <https://qol.eortc.org/questionnaires/>, letzter Zugriff: 09.04.2019.
- EuroQol Group (2019). EQ-5D. <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/>, letzter Zugriff: 09.04.2019.
- FDA – Food and Drug Administration (2015). Approval Date(s) and History, Letters, Labels, Reviews for NDA 207981. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varAppNo=207981>, letzter Zugriff: 03.04.2019.
- 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.). Arzneiverordnungs-Report 2017. Berlin, Heidelberg: Springer: 55-135.
- Fritsch R, Zirikli K (2017). 8.3.4 Kolorektales Karzinom. Landsberg am Lech: ecomed MEDIZIN, ecomed-Storck GmbH.
- 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). *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.lauer-fischer.de/LF/Seiten/WEBAPO-InfoSystem/WEBAPO-Infosystem.aspx>, 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. *Clin Transl Oncol* 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.
- PMDA – Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (2014). Review Reports: Drugs. <http://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/drugs/0001.html#select12>, letzter Zugriff: 10.04.2019.

- 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.
- Servier Deutschland GmbH (2016). Lonsurf: EPAR - Product Information. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_de.pdf, letzter Zugriff: 02.04.2019.
- 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). *Lancet Oncol* 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* Tenofoviralfenamid 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 (Waisenarzneimittel/*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 Enzyersatztherapie (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.	○ ○ ●	● ○ ○	○ ● ○		
Tenofoviralfenamid/ 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.
Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin		● ○ ○	● ○ ○	● ○ ○		
Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin/ Ralpivirin		● ○ ○	● ○ ○	○ ● ○		
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 Opicapon Palbociclib Tenofoviralfenamid/ Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin/Rilpivirin Selexipag	Brivaracetam Efmoctocog alfa Elbasvir/Grazoprevir Opicapon Palbociclib Selexipag Talmogen laherpa- repevc Tenofoviralfenamid/ Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin/Rilpivirin	Elotuzumab Palbociclib Sacubitril/Valsartan Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin	Brivaracetam (1) Efmoctocog alfa (1) Elbasvir/Grazoprevir (2) Tenofoviralfenamid/ Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin (1) Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin/Rilpivirin (1) Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin (0) Opicapon (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 Opicapon Osimertinib Selexipag Sofosbuvir/Velpatasvir Talmogen laherpa- repevc Tenofoviralfenamid/ Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin/Rilpivirin	Osimertinib (4) Trifluridin/Tipiracil (3) Sofosbuvir/Velpatas- vir (4) Talmogen laherpa- repevc (3)
Elotuzumab HPV-Impfstoff (Gardasil® 9) Mepolizumab Talmogen laherpa- repevc	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)

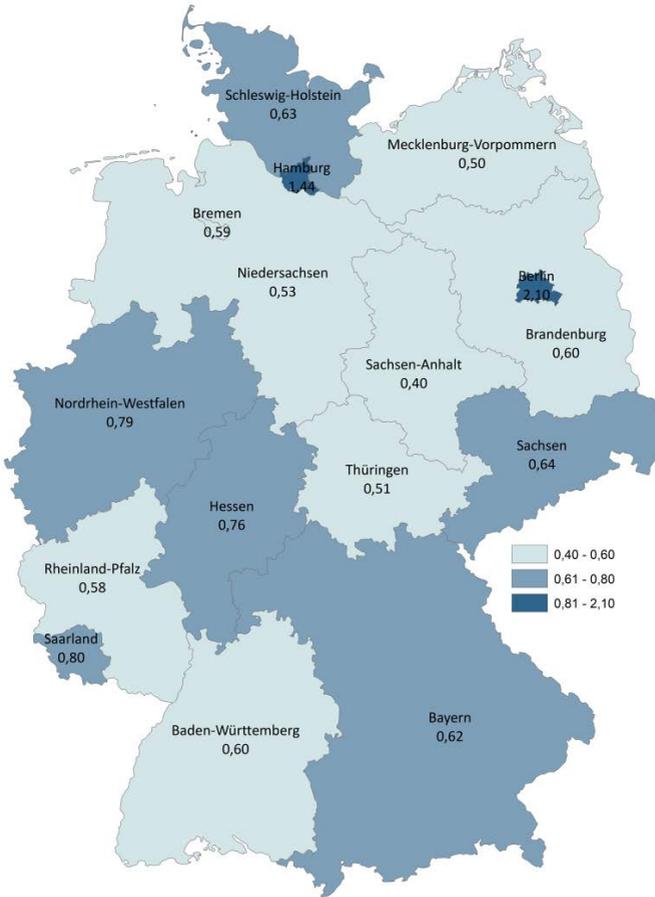
Score-Erläuterung: Bei den Wirkstoffporträts wurden die einzelnen Punkte der Innovationsbewertung separat betrachtet, der patientenrelevante Zusatznutzen erhielt das größte Gewicht. Die Vergabe der Punkte wurde wie folgt vorgenommen: **Verfügbare Therapien:** rote Ampel = 0 Punkte, gelbe Ampel = 1 Punkt, 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)
Efmorococog 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)
Tenofoviralfenamid/ Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin	HIV	● ○ ○	ZN nicht belegt (6/6)
Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin	HIV	● ○ ○	ZN nicht belegt (4/4)
Tenofoviralfenamid/ 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.).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 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 unveröhnlich 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 Impflücken, 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 Jugendgesundheitsurvey (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 Masernosis 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-Immunsierung 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 ange-regt. Diese hat zur Folge, dass bei einem Kontakt mit dem wirklichen Erreger dieser abgewehrt wird und die Krankheit sich nicht oder nur sehr abgeschwächt ent-wickelt.

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 Zeit-punkt der Impfung aber schon ein ausreichend leistungsfähiges immunologisches System entwickelt haben. Daher impft man in der Regel erst ab dem dritten Le-bensmonat, 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 Schadenshäu-figkeit 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 ab-hängig. 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 wer-den. Impfungen treffen nie alle Typen eines Erregers, sodass Unterarten, manch-mal 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 Monaten						Alter in Jahren						
	Wochen		Säuglinge				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 = Auffrischimpfung, 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-Auffrischimpfung 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 Zellastrich 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:

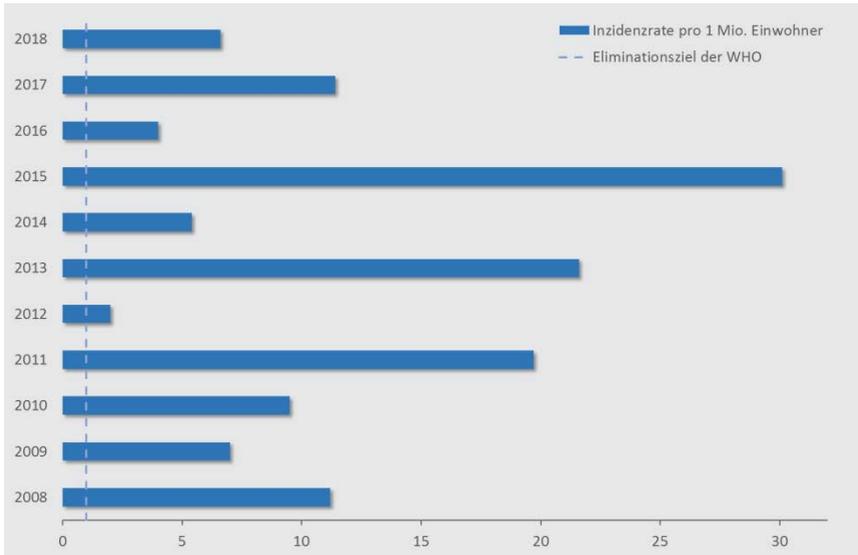
Klärt der Arzt deutlich über die genannten Zusammenhänge auf, hängt es sehr von einer sachgerechten Kommunikation ab, damit die Jugendlichen den perspektivischen Sinn – berechtigt oder nicht – und Nutzen der Impfung verstehen. Es sollte erreicht werden, dass sich die Impfteilnahme an der HPV-Impfung 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 Impfpflicht (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 es 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

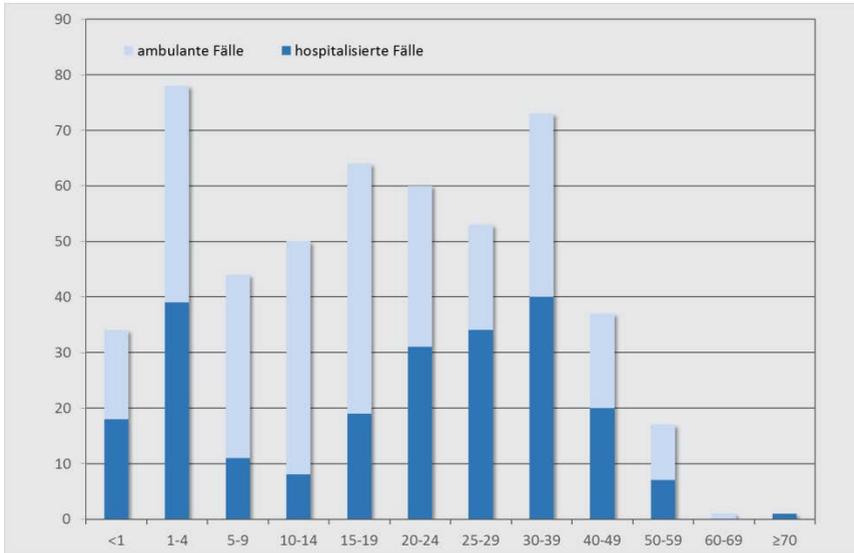
Bundesland	2017		2018	
	Fallzahl	Inzidenz/1 Mio. Einwohner	Fallzahl	Inzidenz/1 Mio. Einwohner
Baden-Württemberg	53	4,9	89	8,1
Bayern	59	4,6	108	8,3
Berlin	69	20	30	8,1
Brandenburg	8	3,2	12	4,8
Bremen	3	4,5	2	2,9
Hamburg	8	4,5	14	7,6
Hessen	76	12,5	25	4,0
Mecklenburg-Vorpommern	1	0,6	1	0,6
Niedersachsen	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).

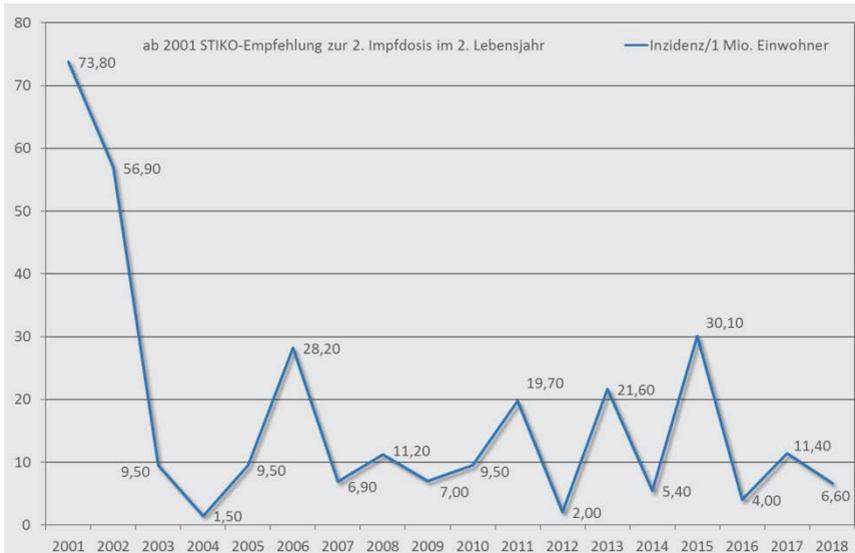
Abbildung 6.3: Hospitalisierungsraten Masern nach Alter im Jahr 2018



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

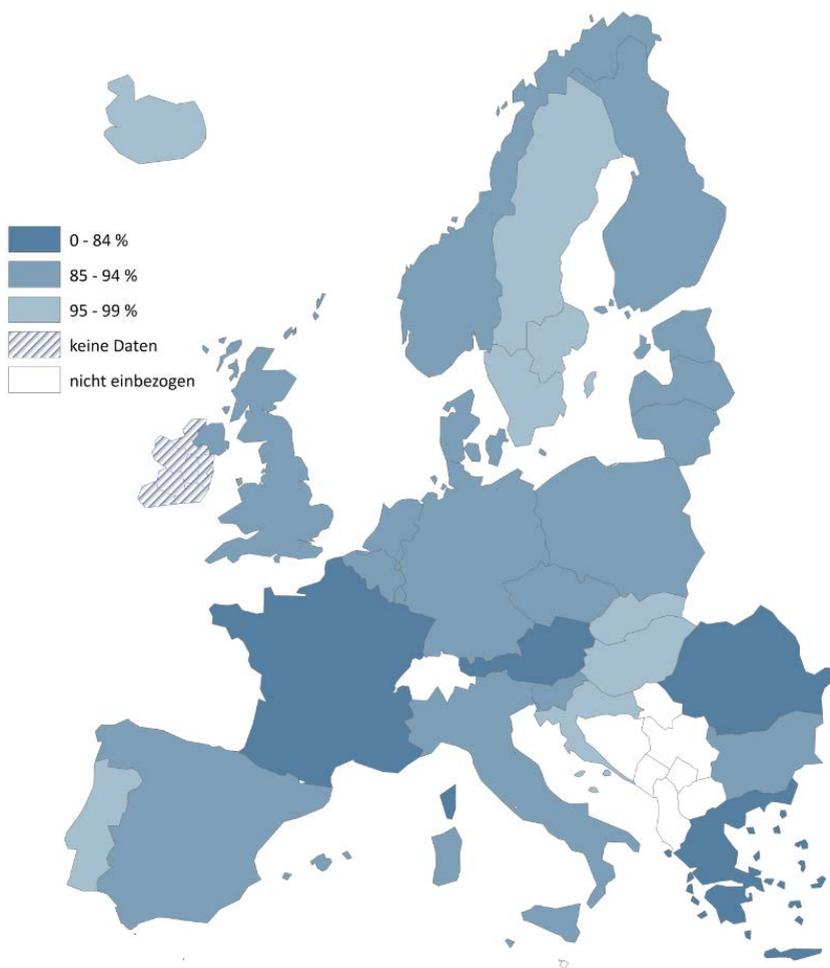
Antigene	Handelsname	Zugelassen ab	Anwendung bis
MMR	M-M-RVaxPro®	12 Monaten*	ohne Altersgrenze
	Priorix®	9 Monaten	ohne Altersgrenze
MMR-V	Priorix-Tetra®	11 Monaten*	13. Geburtstag
	ProQuad®	12 Monaten*	ohne Altersgrenze

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).

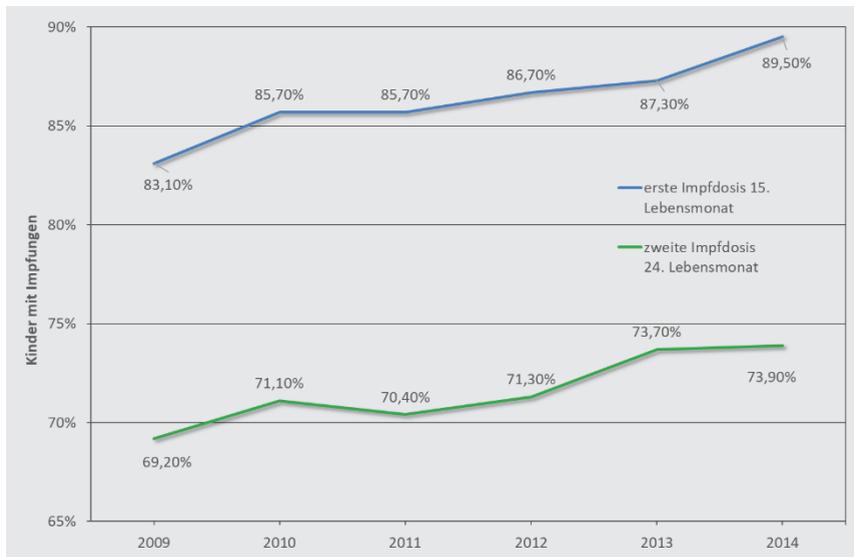
Abbildung 6.5: Impfrate der zweiten Dosis des Masernimpfstoffs in Europa im Jahre 2017



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

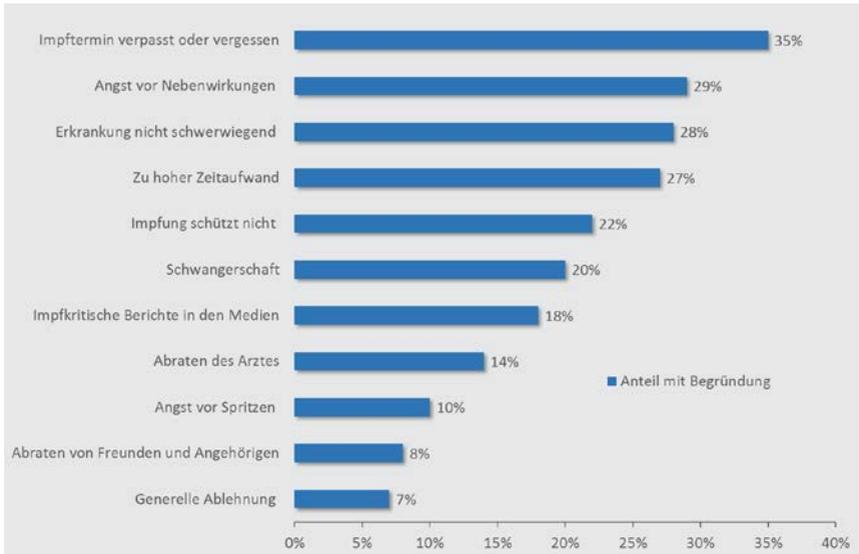
	Frauen 18-64 Jahre	Impfquote Frauen in %	Männer 18-64 Jahre	Impfquote Männer in %	Gesamt	Impfquote Gesamt in %
Geschlecht	2.791	39,5 (37,0 – 42,1)	2.322	36,7 (33,9 – 39,5)	5.113	38,1 (36,0 – 40,3)
Wohnort						
Ost	774	53,4 (48,2 – 58,5)	656	54,3 (50,1 – 58,5)		
West	2.017	36,7 (34,0 – 39,5)	1.666	33,0 (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.

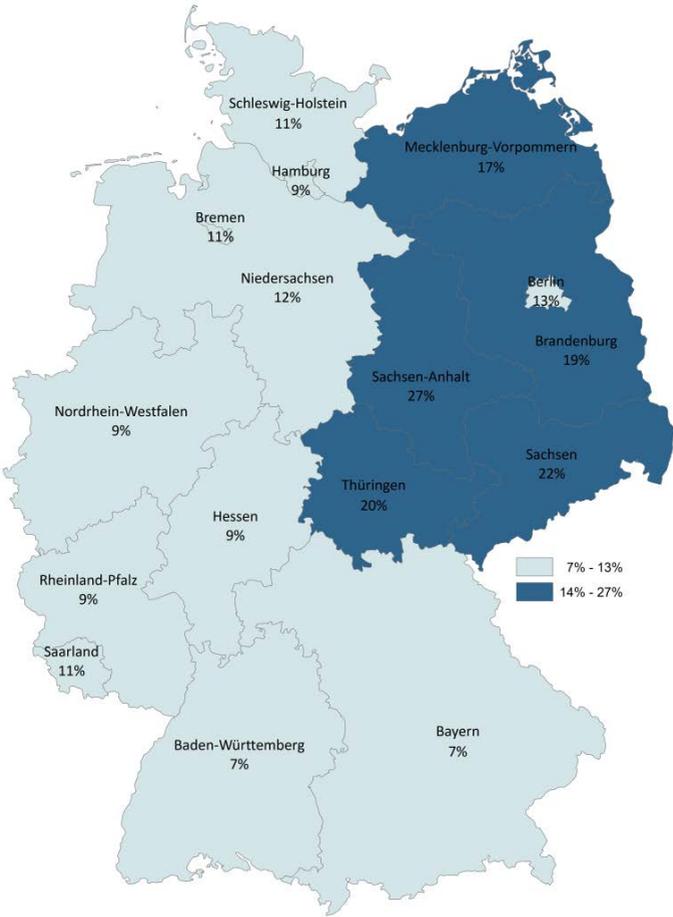
Am häufigsten werden in der typischen Erkrankungssaison Kleinkinder (bis zu vier Jahren) und Kinder (fünf bis 14 Jahre) wegen akuter Atemwegserkrankungen ärztlich behandelt. Mit steigendem Alter sinkt die Häufigkeit der Erkrankung. Allerdings kommt es auch zu Krankenhauseinweisungen aufgrund einer Influenza-Infektion, 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.

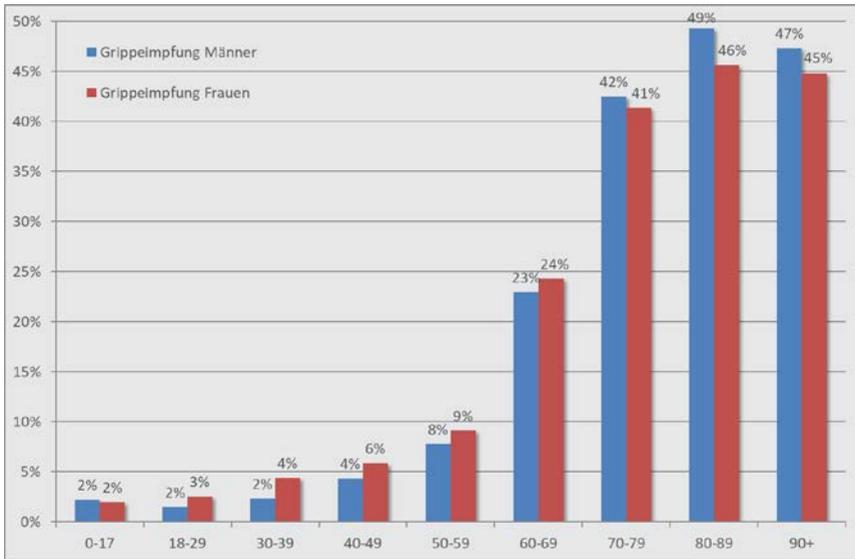
Abbildung 6.8: Anteil der Grippeimpfungen für TK-Versicherte je KV Region im Jahr 2017



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. Thorrington 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:

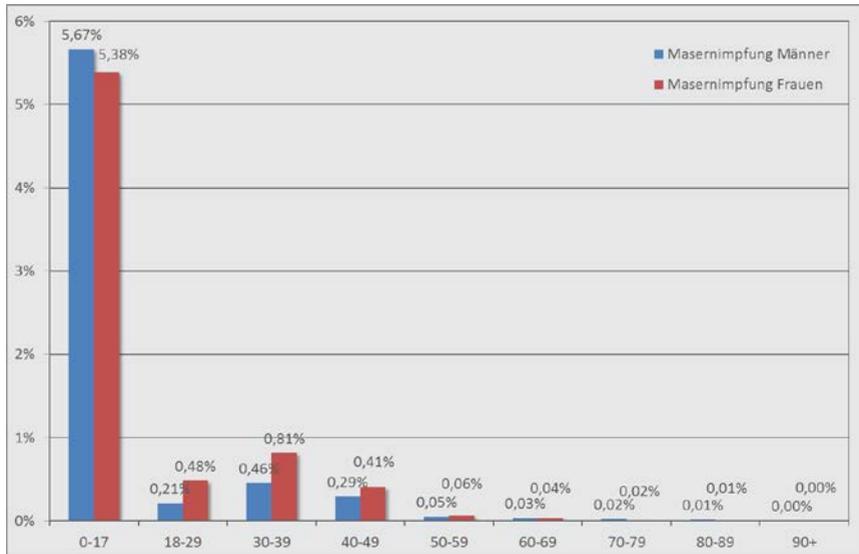
- Verhinderung von Grippeinfektionen in der Gruppe der Geimpften durch direkte Schutzmaßnahmen
- Schutz von Risikogruppen, bei denen eine Impfung nicht möglich ist oder schlechte Ergebnisse zeigt (aufgrund fehlender Erreichbarkeit, Immunogenität etc.) durch indirekte Schutzmaßnahmen

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 folgenschwer 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

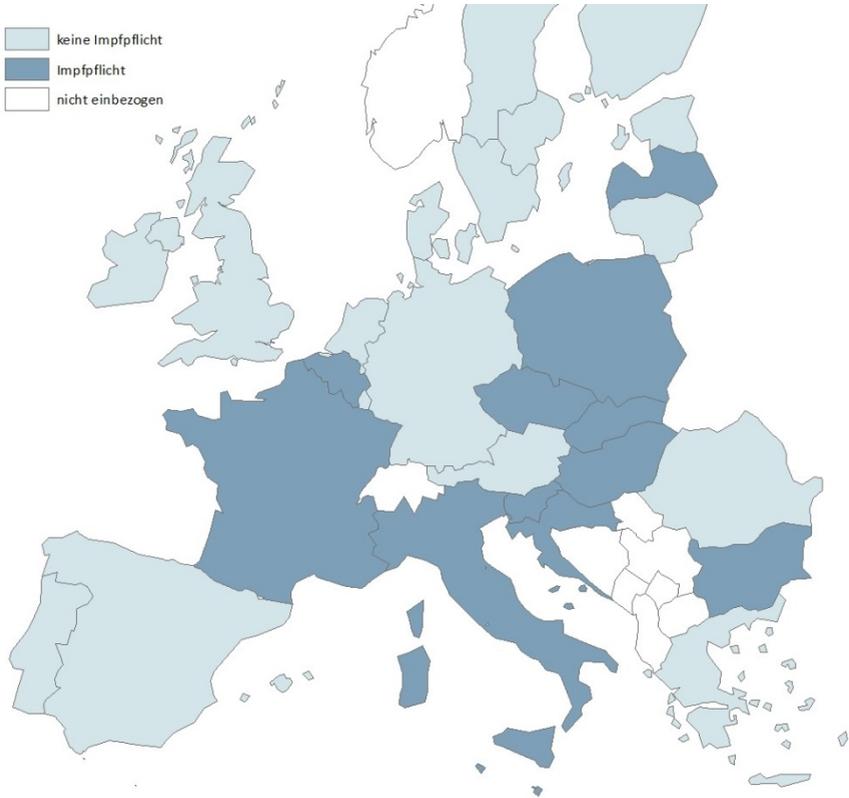


In der Grafik 6.10 sind die an die verschiedenen Altersgruppen verabreichten Impfungen abzulesen. Entsprechend den Impfempfehlungen bei Kindern sind in den Altersgruppen der 0- bis 17-Jährigen die meisten Impfungen zu verzeichnen. Zu bedenken ist in diesem Zusammenhang die bereits erwähnte angestiegene 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).

Abbildung 6.11: Impfpflicht gegen Masern in Europa



Quelle: Eigene Darstellung nach Berres, 2019

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 Impfeempfehlung 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

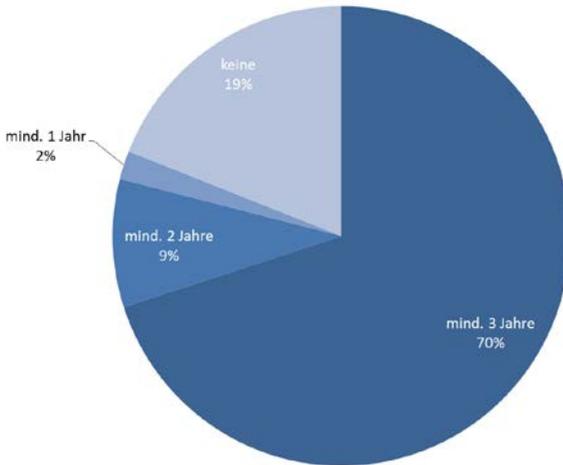
Quelle: Eigene Darstellung nach ECDC, 2019; WHO, 2019d

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.

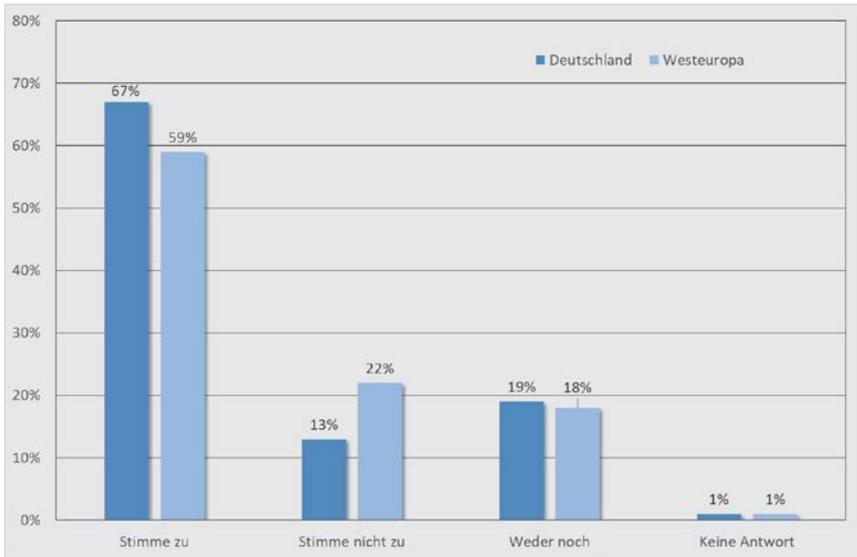
6.6 Impfskepsis bei Masern: Emotionen vs. Evidenz

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 Impfabakzeptanz bei Eltern und Erziehungsberechtigten, wenn es um die Impfung von Kindern geht, oder bei den Menschen, die für sich selber eine Impfscheidung 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 Herzinfarktisiko 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 Versicherungsgemeinschaft, 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 Versicherungsgemeinschaft, 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 Durchimpfungsrates 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 eindrückliche 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 Impfeempfehlungen 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/015-0270LI_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, Boily 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_HPVImpfung.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/975272/1504716/889f782b1d2dae77a467c97ad81df8c/2018-07-12-masernimpfung-materialband-data.pdf?download=1>, letzter Zugriff: 14.08.2019.
- Razum O, Matysiak-Klose D, Kouros 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=5E0DD665A927532BD064533E5251A8A4.1_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/Gripeschutzimpfung-Fuer-wen-der-Gang-zum-Arzt-sinnvoll-ist-4624021-0/>, 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.

Wielers 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 Genterapeutikum. 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 Genterapeuti-

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 mehrten 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.