Innovationsreport 2020

Auswertungsergebnisse von Routinedaten der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2017 bis 2018

socium
Forschungszentrum
Ungleichheit und Sozialpolitik

Herausgeber: Gerd Glaeske

Erstellt mit freundlicher Unterstützung der
Techniker Krankenkasse (TK)

Universität Bremen

Herausgeber
Prof. Dr. Gerd Glaeske

Experten für ausgewählte Kapitel

Prof. Dr. med. Janbernd Kirschner, Bonn
Prof. Dr. med. Dieter Ukena, Bremen
Prof. Dr. med. Barbara Schmalfeldt, Hamburg
Prof. Dr. med. Wolfgang Schramm, München

Autoren
Prof. Dr. med. Karl Broich, Dr. Stanislava Dicheva-Radev, Dörte Fuchs, Prof. Dr. Gerd Glaeske, Dr. Marion Haberkamp, Dr. Iris Hinneburg, Friederike Höfel, Prof. Dr. Janbernd Kirschner, Dr. Wiebke Löbker, Anja Lübs, Dr. André S. Morawetz, Lutz Muth, Dr. Frauke Naumann-Winter, Linda Richter, Saskia Ritter, Dr. Kristin Sauer, Dr. Birgit Schindler

unter Mitarbeit von

Esra Aksoy, Friederike Höfel, Berit Marquardt, 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.

1 Einleitung 19

2 Ziele und Methodik 33

3 Neue Arzneimittel des Jahres 2017 – Übersicht 45

4 Bewertungen der neuen Wirkstoffe 59

4.1 Alectinib 59
4.2 Atezolizumab 81
4.3 Avelumab 136
4.4 Baricitinib 158
4.5 Brodalumab 172
4.6 Cenegermin 185
4.7 Cladribin 196
4.8 Dimethylfumarat 208
4.9 Dupilumab 224
4.10 Etelcalcetid 247
4.11 Glecaprevir/Pibrentasvir 257
4.12 Guselkumab 274
4.13 Inotuzumab Ozogamicin 289
4.14 Ixazomib 301
4.15 Ixekizumab 320
4.16 Lonoctocog alfa 340
4.17 Meningokokken-B-Impfstoff 354
4.18 Midostaurin 367
4.19 Nabilon 386
4.20 Niraparib 400
4.21 Nonacog beta pegol 421
4.22 Nusinersen 430
4.23 Obeticholsäure 444
4.24 Reslizumab 461
4.25 Ribociclib 479
4.26 Rolapitant 499
4.27 Sarilumab 515
4.28 Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir 529
4.29 Tivozanib 542

4.30 Tofacitinib 559
4.31 Venetoclax 589

5 Diskussion 617

6 Spinale Muskelatrophie 631

7 Zulassung von Nusinersen durch FDA und EMA 657

8 Keypoints 669

Glossar

Δ9-THC	Delta-9-Tetrahydrocannabinol
1st-line	Erstlinientherapie
2nd-line	Zweitlinientherapie
5-HT3-Rezeptor	*5-Hydroxytryptamin-3-Rezeptor*, aus der Gruppe der Serotoninrezeptoren
6-ECDA	*6α-ethyl chenodeoxycholic acid,* chemische Struktur der Obeticholsäure
6 MWT	*6 minute Walk test,* 6-Minuten-Gehtest
AA	*accelerated assessment*, beschleunigte Beurteilung, erfolgt im zentralen Zulassungsverfahren 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.
ABCP	Patienten im (Studien-)Arm B
AC	Anthrazyklin und Cyclophosphamid
ACC	*American College of Cardiology,* Am. Hochschule für Kardiologie
ACE	*Angiotensin Converting Enzyme*, Angiotensin-konvertierendes Enzym
ACR 20	*American College of Rheumatology,* Am. Hochschule für Rheumatologie
ACQ	*Asthma Control Questionnaire*
add-on	zusätzlich zu einer bestehenden Therapie
AE	*Adverse Event*, unerwünschtes Ereignis
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALK (+)-NSCLC	ALK-positives nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
all-comers	Studie, die alle interessierten betroffenen Menschen einbezieht
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMB	Der Arzneimittelbrief
AML	Akute Myeloische Leukämie
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
APC	Patienten im (Studien-) Arm A
AQLQ	*Asthma Quality of Life Questionnaire*, Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma und Chronisch-obstruktiver Bronchitis (FLAC)
ART	Assistierte Reproduktionstechnik
ASCO	*American Society of Clinical Oncology,* Amerikanische Gesellschaft für klinische Onkologie
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
a-t	arznei-telegramm®
atd	Arzneimitteldatenbank des arznei-telegramm®
AUC	*Area under the curve*, Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wiss. Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
*Baseline*messung	Messung zu Beginn der Studie
BÄK	Bundesärztekammer
BCL-2	B-Zell-Lymphom-2-Protein
BCP	Patienten im (Studien-) Arm C
BCR	*B-cell-receptor,* B-Zell-Rezeptor
BCRP	*Breast-Cancer-Resistance-Protein*, aktiver Effluxtransporter, welcher den menschlichen Körper und seine Zellen vor toxischen Substanzen schützt
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
B-R-Arm	Bendamustin-Rituximab-Arm
BRCA	*BReast-CAncer*
BRCAm	BRCA-Mutation
BRCAwt	Ohne BRCA-Mutation
BSA	*Body Surface Area*
BSEP	*Bile Salt Excretory Pump,* Gallensalze-Export-Pumpe
BSC	*Best Supportive Care,* bestmögliche unterstützende Behandlung
C	*Conditional approval*, auflagengebundene Zulassung
CED	*Chronisch-entzündliche Darmerkrankung*
CD80	Lymphozyten-Aktivierungsantigen
CDC	*Centers for Disease Control and Prevention*
CDK	Cyclin-abhängige Kinasen
CDLQI	*Children´s Dermatology Life Quality Index*
CHC	Chronische Hepatitis C-Erkrankung
CHMP	*Committee for Medicinal Products for Human Use,* Ausschuss der EU für Humanarzneimittel
CHO	Ovarzellen des chinesischen Hamsters, *Chinese Hamster Ovary*
CHOP-Intend	*Children's Hospital of Philadelphia Infant test of neuromuscular disorders*
CIPN	*Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy*-Questionnaire
CKD-MBD	*Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder*
CLL	*Chronische lymphatische Leukämie*
CMA	*Conditional Marketing Authorisation*, 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 *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.
CMAP	*Compound Muscle Action Potential*

CNS	*Central Nervous System,* Zentrales Nervensystem
COMP	*Committee for Orphan Medicinal Products*
C-O-Arm	Chlorambucil-Obinutuzumab-Arm
CR	*Complete Response,* Vollständiges Ansprechen auf die Therapie
crossover	Wechsel von Patienten in einen anderen Therapie-Arm im Rahmen einer klinischen Studie
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events,* Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse
CTLA-4	*Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4*
CYP2D6	Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6
CYP3A4	Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4
DAA	*Directly Acting Antivirals*, direkt antiviral wirksame Substanz
DAS28-ESR	*28-joint Disease Activity Score using Erythrocyte Sedimentation Rate*
DDD	*Defined Daily Dose,* definierte Tagesdosis
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKH	Deutsche Krebshilfe
DMARD	*Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs,* krankheitsmodifizierende Antirheumatika zur Basistherapie
DNA	*Deoxyribonucleic Acid*, Desoxyribonukleinsäure
DOR	*Duration of Response,* Ansprechdauer
EASI	*Eczema Area and Severity Index*
EASL	*European Association for the Study of the Liver*
EC	*European Commission,* Europäische Kommission
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*
ECOG-PS	*Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status,* Index der ECOG zur Einschätzung der Aktivität bzw. des Allgemeinzustands
EGFR	*Epidermal Growth Factor Receptor*
EMA	*European Medicines Agency*, Europäische Arzneimittelagentur
EORTC	*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*
EORTC QLQ-BR23	EORTC *Quality of Life Questionnaire*, Fragebogen der EORTC zur Beurteilung der Lebensqualität von PatientInnen mit Mammakarzinom
EORTC QLQ-C30	EORTC *Quality of Life Questionnaire*, Fragebogen der EORTC zur Beurteilung der Lebensqualität onkologischer Patienten
EPAR	*European Public Assessment Report*, Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht
EPhMRA	*European Pharmaceutical Market Research Association*, Europäische Vereinigung für Pharmazeutische Marktforschung
EQ-5D	*EuroQol Group 5 Dimensions*; kurzer Fragebogen mit 5 Items zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
ERG	*Evidence Review Group*
ESMO	*European Society for Medical Oncology*, Europäische Gesellschaft für

	Medizinische Onkologie
ES-SCLC	*Extensive Stage Small Lung Cancer,* kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium
EudraCT	*European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database*
EULAR	*European League Against Rheumatism*
FACT-G	*Functional Assessment of Cancer Therapie*
FAERS	FDA *Adverse Event Reporting System*
FDA	*Food and Drug Administration*, US-Amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde
FeNO	fraktioniertes exhaliertes Stickstoffmonoxid
FEV1	*Forced Expiratory Pressure in 1 Second*, Einsekundenkapazität
fHbp	*factor H-binding protein*
FLIE	*Functional Living Index-Emesis,* Fragebogen zur Ermittlung des Einflusses von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen auf das tägliche Leben und die Lebensqualität
follow-up	Wiederholte Verifikation der Wirkweise und Langzeitwirkung in Studien
FOSI	*Functional Assessment of Cancer Therapy*
FKSI-DRS-Score	*FACT-Kidney Symptom Index- Disease Related Symptoms*
FXR	Farnesoid-X-Rezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gBRCAmut	gesicherte Keimbahn-BRCA-Mutation
GC	kombinierte Chemotherapie mit Gemcitabin und Carboplatin
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GHS/QoI	*Global Health Status/Quality-of-Life*, Skala des EORTC zur Messung der Lebensqualität
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GT	Genotyp
HAS	*Haute Autorité de Santé*, französische Gesundheitsbehörde
HAQ-DI	*Health Assessment Questionnaire Disability Index*
HAV	Hepatitis-A-Virus
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDL	*High-Density-Lipoprotein,* Lipoprotein hoher Dichte
HEC	Hochemetogene Chemotherapie
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2
HFMSE	*Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded*
HINE	*Hammersmith Infant Neurological Examination*
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMA	*Heads of medicine agencies*
HR	*Hazard Ratio*
HRD	Homologe Rekombinationsdeffizienz
HRR	Homologe Rekombinationsreparatur
HRQoL	*Health Related Quality of Life*, Gesundheitsbezogene Lebensqualität
hSBA	*human Serum Bactericidal Assay*

IC	Immun-*Checkpoint*
IC50	halbmaximale inhibitorische Konzentration
ICD	*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, amtliche Klassifikation zur Verschlüsselung von Diagnosen
ICD-GM	*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-German Modification*, amtliche Klassifikation zur Verschlüsselung von Diagnosen in der ambulanten und stationären Versorgung in Deutschland
ICS	Inhalative Kortikosteroide
IGA-Skala	*Investitgator´s Global Assessment Scale*
IgG	Immunglobulin G, Antikörper der Klasse G
IL	Interleukin
IMDC	*International Metastatic RCC Database Consortium*
IME	invasive Meningokokken-Erkrankung
INN	*International non-proprietary name*, Internationaler Freiname, nicht an den Hersteller gebundene Namen für Arzneimittelwirkstoffe
INR	*International Normalized Ratio*, standardisierter Quick-Wert zur Prüfung des extrinsischen Systems der Blutgerinnung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	*Intention To Treat*, Studienanalyseverfahren, bei dem alle Teilnehmer in ihrer Gruppe ausgewertet werden, unabhängig von Protokollverletzungen, Compliance oder verfrühtem Abbruch der Studienteilnahme
JAK	Januskinasen
JVC	*John-Cunningham-Virus*
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LABA	*Long-acting beta2-agonist,* Beta-2-Sympathomimetika mit langer Wirkdauer
LDL	*Low-Density Lipoprotein*, Lipoprotein niedriger Dichte
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon
LTSE	*long-term safety extension,* Langzeitsicherheitsstudie
MCID	*Minimal Clinical Important Difference,* minimal klinisch relevante Verbesserung
MDSC	*Myeloid-Derived Suppressor Cells,* myeloide Supressorzellen
MEC	emetogene Chemotherapie
Men-B	Meningokokken-B
µg	Mikrogramm
mMCC	metastasiertes Merkelzellkarzinom
MS	Multiple Sklerose
mTOR	*mammalian Target of Rapamycin*, Serin-Threonin-Kinase, die Zellproliferation und Angiogenese reguliert
MUNE	*Motor Unit Number Estimation*
NAFLD	*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease,* nicht-alkoholische Fettlebererkrankung

NASH	nicht-alkoholische Steatohepatitis
NF-κB	nukleärer Transkriptionsfaktor
NICE	britisches *National Institute for Health and Care Excellence*
NINDS	*National Institute for Neurological Diseases and Stroke*
NK	Neutrophe Keratitis
NK-1	Neurokinin-1-Rezeptor bindet vor allem das Neuropeptid Substanz P
N. meningitis	Neisseria meningitidis
NRS	*Peak Pruritus Numerical Rating Scale*
NS	Nicht-Strukturprotein
NSAR	Nicht-steroidales Antirheumatikum
NSCLC	*Non-Small Cell Lung Cancer*, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	*New York Heart Association*, medizinische Fachgesellschaft
NZK	Nierenzellkarzinom
OCA	*Obetichol acid*, Obeticholsäure
OCS	*Orale Kortikosteroide*
off-label	Verordnung eines Arzneimittels außerhalb der durch die Arzneimittelbehörden zugelassenen Indikation
OR	*Overall Response*, Gesamtansprechen
Orphan-Arzneimittel	*Orphan Drugs, orphan status,* Arzneimittel, die zur Behandlung für seltene Leiden eingesetzt werden, die zudem lebensbedrohlich sein oder eine chronsiche Invalidität nach sich ziehen müssen. 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. Dazu zählen Gebührenvergünstigungen z. B. für wissenschaftlich/regulatorische Beratung ("protocol assistance") und eine Marktexklusivität. Bevor ein *Orphan*-Arzneimittel von der EU zugelassen wird, muss der pU beim hierfür zuständigen Komitee der EMA (COMP) eine Zuerkennung des *Orphan Drug*-Status beantragen, der zum Zeitpunkt der Zulassung bestätigt werden muss. Das COMP berücksichtigt dabei vor allem epidemiologische Daten und, falls bereits zufriedenstellende Methoden zur Behandlung, Prävention oder Diagnose bestehen, ob das beantragte Arzneimittel das Potential hat, einen erheblichen Nutzen aufzuweisen.
ORR	*Overall Response Rate,* Gesamtansprechrate
OS	*Overall Survival*, Gesamtüberleben
OST α/β	*heterodimer protein Organic Solute Transporter* α/β, Transporter für organische gelöste Stoffe
PARP	Poly(ADP-Ribose)-Polymerase
PASI	*Psoriasis Area and Severity Index*
PBC	Primäre biliäre Cholangitis
PD-1	*Programmed Cell Death Protein 1*, Immun-Checkpoint
PDD	*Prescribed Daily Dose*, verordnete Tagesdosis
PED	*Persistent Epithelial Defect*
PEG	Polyethylenglykol
PEI	Paul-Ehrlich-Institut

PEFR	*Peak Expiratory Flow Rate*, maximale Atemstrom bei der Ausatmung (Exspiration)
pers.	persönlich
PFS	*Progression-free Survival,* progressionsfreies Überleben
PGA	Physician Global Assessment
P-Gp	P-Glykoprotein, Transportprotein in der Zellmembran
pill burden	Anzahl von Tabletten bzw. Dosierungen, die eine Person regelmäßig zu sich nimmt
PM	*Poor Metabolizer*, langsame Metabolisierer mit stark reduzierter Enzymaktivität
PML	*Progressive Multifokale Leukenzephalopathie*
POEM	*Patient-Oriented Exzema Measure*
Priority review	Beschleunigtes Verfahren
PRO	*Patient-reported Outcomes,* Patienten-berichtete Endpunkte
Pruritis VAS	*Pruritus Visual Analogue Scale*
PSC	primäre sklerotisierende Cholangitis
PSUR	*Periodic Safety Update Report*, regelmäßig aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln
PT	Partikeltherapie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PUVA	Psoralen und UV-A-Bestrahlung, Photochemotherapie
PZ	Pharmazeutische Zeitung
QT-Zeit	Messgröße im EKG, repräsentiert die Gesamtdauer der Kammererregung
RCC	*Renal Cell Carcinoma*, Nierenzellkarzinom
RECIST	*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, Kriterien zur Bewertung der Behandlungserfolge bei soliden Tumoren
Rescue-Therapie	Notfalltherapie
Rescue-Medikation	Notfallmedikation
RHB	Rote-Hand-Brief
rhNGF	*recombinant human Nerve Growth Factor*
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
SAE	*Serious Adverse Event,* schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SCORAD	*Scoring Atopic Dermatitis*
SGB	Sozialgesetzbuch
SHS	Sharp/van der Heijde-Score
SLCL	*Small Cell Lung Cancer*, kleinzellige Lungenkarzinome
SMA	Spinale Muskelatrophie
SMN	*Survival of MotoNeurons*
SOC	*Surgery Or Chemotherapy,* Operation oder Chemotherapie
sPGA	*static Physician's Global Assessment*
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR12	*Sustained Virological Response*, anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen und mehr nach Therapieende
TC	*Tumor Cells*, Tumorzellen

TFST	*Time to first subsequent therapy,* Zeit bis zur ersten Folgechemotherapie
tgl.	täglich
TK	Techniker Krankenkasse
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNBC	*Triple-Negative Breast Cancer*, metastasiertes triple-negatives Mammakarzinom
TNF	Tumornekrosefaktor
TPS	*Tumor Proportion Score*, Anteil von Tumorzellen mit einem bestimmten Biomarker am Gesamttumor
Tsd.	Tausend
Tumor Counterattack	Immunsuppression durch Tumore, um der Immunabwehr des Körpers auszuweichen
UAE	Unerwünschtes Arzneimittelereignis
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UC	*Urothelial Carcinoma*, Urothelkarzinom
UDCA	Ursodeoxycholsäure
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
ULM	*Upper Limb Module Test*
ULN	*Upper Limit(s) of Normal*
unmet medical need	nicht durch derzeitige Therapiemöglichkeiten abgedeckter medizinischer Bedarf
UV	Ultraviolettstrahlung
WT	Wildtyp-Population
VEGF	*Vascular Endothelial Growth Factor,* vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VEGFR	*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*, vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor
Vers.	Versicherte
V-R-Arm	Venetoclax-Rituximab-Arm
vs.	versus
well-established-Zulassung	Zulassung aufgrund von einer seit mindestens zehn Jahren allgemein medizinischen Anwendung
WFH	*World Federation of Hemophilia*
WHO	*World Health Organization*, Weltgesundheitsorganisation
wöch.	wöchentlich
ZN	Zusatznutzen
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Vorwort zum Innovationsreport 2020

Dr. Jens Baas, Vorsitzender des Vorstands der Techniker Krankenkasse

Mäßig innovativ, aber extrem kostenintensiv. So lassen sich die Bewertungen aus dem diesjährigen Innovationsreport prägnant zusammenfassen. Die Ausgaben für die neuen Arzneimittel des Jahres 2017 sind im Vergleich zum Vorjahr um 7 % auf insgesamt 178,5 Mio. € gestiegen – und das, obwohl die Menge der verordneten Packungen um 45 % zurückging. Eklatant ist der Anstieg des durchschnittlichen Packungspreises um das 2,4-fache von 1.298 € im Jahr 2017 auf 3.066 € in 2018.

Dies ist primär auf sechs Arzneimittel zurückzuführen, die jeweils mehr als 10.000 € pro Packung kosten. Diese umfassen die Indikationen Leukämie, Multiple Sklerose, Spinale Muskelatrophie und wie im Vorjahr die chronische Hepatitis C. Besonders erwähnenswert: Bei dem Wirkstoff Cladribin handelt es sich nicht um eine neue Substanz zur Therapie der Multiplen Sklerose, sondern um einen altbekannten Wirkstoff, der in einer anderen Dosierung und Darreichungsform bereits seit vielen Jahren zur Behandlung der Haarzell-Leukämie eingesetzt wird. Der pharmazeutische Hersteller orientierte seinen Preis jedoch an den hohen Kosten, die moderne MS-Therapeutika über vier Jahre hinweg erzeugen und nicht an dem, was dieses bewährte Medikament bislang gekostet hat.

Positiv hervorzuheben ist, dass sich in der Gesamtbilanz die Qualität (therapeutischer Nutzen) der bewerteten Arzneistoffe im Vergleich zum Vorjahr leicht verbessert hat. So liegt der Anteil roter Gesamtampeln – wie in den vergangenen Jahren werden die neuen Arzneimittel nach einem Ampelschema bewertet – knapp über 50 %. Im Vorjahr konnten ca. 61 % der Arzneimittel nicht überzeugen. Immerhin sieben Wirkstoffe weisen in einem Teilbereich Vorteile auf und erhielten eine gelbe Ampel. Der Anteil echter Innovationen steigt mit acht grün bewerteten Präparaten im Vergleich zu 2019 leicht von 22 % auf knapp 26 % an.

Insgesamt wurden im diesjährigen Report 31 neue Arzneimittel des Jahres 2017 hinsichtlich ihres patienten-orientierten Zusatznutzens, der Verfügbarkeit von Therapiealternativen sowie ihrer Kosten analysiert. Herausgeber Prof. Gerd Glaeske vom SOCIUM Forschungszentrum für Ungleichheit und Sozialpolitik an der Universität Bremen und sein Team begleiten damit kontinuierlich seit acht Jahren den Prozess der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln – unterstützt durch die Techniker Krankenkasse.

Erstmals in der Geschichte des Innovationsreports weist ein Präparat einen sechsstelligen Packungspreis auf. Es handelt sich dabei um das Arzneimittel Spinraza® mit dem Wirkstoff Nusinersen. Doch nicht nur der Preis sticht bei Nusinersen her-

vor. Er ist auch einer von nur drei Wirkstoffen, die bislang vom Gemeinsamen Bundesausschuss einen "erheblichen Zusatznutzen" bescheinigt bekommen haben. Aus diesen Gründen widmet sich das Sonderkapitel in diesem Jahr der Spinalen Muskelatrophie (SMA) – einer seltenen neurologischen Erkrankung, die bis zur Einführung von Nusinersen für viele betroffene Kinder tödlich verlief.

Mit der Zulassung der Gentherapie Zolgensma® im Mai 2019 in den USA rückte diese seltene Erkrankung auch in Deutschland in den Fokus der Öffentlichkeit. Zahlreiche Medien berichteten über das "teuerste Medikament der Welt", teilweise wurden Hoffnungen geschürt, dass die Krankheit mit der "Zwei-Millionen-Euro-Spritze" heilbar sei. Verständlicherweise versuchten einige betroffene Eltern die Behandlung für ihre Kinder noch vor der Zulassung in der EU juristisch und mit hohem medialem Druck zu erstreiten. Der Hersteller Novartis geriet in dieser Zeit nicht nur für den Preis von 2 Mio. US-Dollar pro Spritze in die Kritik, sondern auch für sein Härtefallprogramm, in dem er 100 Dosen des Medikaments an betroffene Kinder verlosen wollte.

Im Frühjahr 2019 verdrängte die Corona-Pandemie das Thema SMA und Zolgensma® aus den Medien und so erfolgte die Zulassung von Zolgensma® in der Europäischen Union im Mai 2020 fast geräuschlos. Nichtsdestotrotz sind viele Fragen weiterhin ungeklärt: Wie lange hält die Wirkung von Zolgensma® an? Sind die behandelten Kinder dauerhaft geheilt? Kann bei einem Verlust der Wirksamkeit das Medikament erneut angewendet werden? Und zu guter Letzt: Wie können Preise von 1,9 Mio. € pro Arzneimittel dauerhaft finanziert werden?

Die Autoren des Sonderkapitels geben einen Überblick zu den verschiedenen therapeutischen Optionen bei der SMA, vergleichen Spinraza® mit Zolgensma® und widmen sich auch den ethischen und moralischen Fragen, die mit einer derart teuren Therapie einhergehen. Es ist unbestritten, dass jeder Versicherte die beste zur Verfügung stehende Therapie bekommen muss. Dabei wirft Zolgensma® mehr denn je die Frage auf, was die Gesellschaft bereit ist für ein Arzneimittel zu zahlen, über das man bisher nur sehr wenig weiß.

Warum wir über dieses und andere neue Medikamente für seltene Erkrankungen so wenig wissen, zeigt der Gastbeitrag von Prof. Broich und seinen Mitarbeiterinnen vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte auf. Sie erläutern darin, warum es so schwierig ist, dass für Therapien seltener Erkrankungen zum Zeitpunkt der Zulassung viele und vor allem qualitativ hochwertige Daten vorliegen, worin die Unterschiede bei der Zulassung in den USA und Europa bestehen und aus welchen Gründen es wichtig ist, feste Regeln für den Zugang zu Arzneimitteln, die noch nicht zugelassen sind, zu haben.

Vorwort des Herausgebers

Das deutsche Gesundheitssystem ist auf den Grundsätzen der Menschenwürde, Chancengleichheit, Verteilungsgerechtigkeit und Solidarität aufgebaut – ein Menschenleben ökonomisch zu bewerten, ist daher in unserem Gesundheitssystem nicht vorgesehen. Es sollten allerdings gesundheitsökonomische Evaluationen auf der Basis lebenslanger Krankheitskosten herangezogen werden, wenn die Kosten für bestimmte Behandlungen und deren Erfolgswahrscheinlichkeit vergleichend bewertet werden. Dies ist aber letztlich nur aus der realen Versorgung abzuleiten. Der Patientennutzen sollte daher das Maß aller Entscheidungen sein, auch bezüglich der Begründung der Preise für Arzneimittel. Und dieser Patientennutzen bzw. die Wirtschaftlichkeit einer Behandlung ist nach § 35 b des 5. Sozialgesetzbuches (SGB V) folgendermaßen definiert: „Beim Patienten-Nutzen sollen insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität, bei der wirtschaftlichen Bewertung auch die Angemessenheit und Zumutbarkeit einer Kostenübernahme durch die Versichertengemeinschaft, angemessen berücksichtigt werden.“ Aus all dem folgt, dass wir im Versorgungsalltag nach den Methoden der Versorgungsforschung insbesondere bei neuen Arzneimitteln, die einen innovativen Ansatz gegenüber den bisher verfügbaren Optionen versprechen, eine über drei bis fünf Jahre angesetzte Begleitforschung durchführen sollten, um den Wert einer Therapie erkennen und nach den Gesichtspunkten Patientennutzen und Wirtschaftlichkeit bewerten zu können. Dies führt allerdings im Arzneimittelbereich immer mehr zu Schwierigkeiten in der Beurteilung – es fehlt letztlich eine tragende gesundheitsökonomische Evaluation, die hier weiterhelfen könnte. Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beklagt in diesem Zusammenhang, dass solche gesundheitsökonomischen Evaluationen eine ‚*sleeping beauty*‘ sind, mit anderen Worten: Sie liegen im Dornröschenschlaf. Was könnte die Basis sein? Lebenslange Krankheitskosten, um ermessen zu können, welche Effizienzoptimierungsmöglichkeiten mit einem neuen Arzneimittel verbunden sind? Ein Evidenzindikator, der im Vergleich mit anderen bisherigen Maßnahmen den Preis der neuen Therapie bestimmt? Regelungen wie Preis-Volumen-Abkommen, die schon ab und an angewendet werden und den Preis absenken, je höher die Absatz- oder Verordnungsmenge wird? All diese Maßnahmen verlangen allerdings mehr Transparenz bezüglich der Preisgestaltung von Arzneimitteln als heute üblich ist. Es ist letztlich nicht anhand von Daten und Kalkulationen nachzuvollziehen, wie die Arzneimittelpreise für Zolgensma® oder Spinraza® zustande kommen. Geht es möglicherweise nur noch darum, das „Machbare“ eines Preises mit der Feststellung erklären zu können: „Das Leid bestimmt den Preis“ (SZ vom 4.3.2020)? Und erklärt diese Formel auch, warum sich pharmazeutische Unter-

nehmer vor allem auf Indikationsgebiete wie Onkologie konzentrieren, auch wiederum im Jahr 2017, das Basis für diesen vorliegenden Innovationsreport ist, weil in diesem Krankheitsbereich das Leid der Menschen von einem hohen gesellschaftlichen Verständnis und Mitgefühl begleitet ist und daher kaum über die Kosten diskutiert wird, die auch in diesem Bereich extrem ansteigen, jedenfalls oftmals schneller ansteigen als die Nachweise des Patientennutzens? Ein Drittel aller neuen Arzneimittel, die im Jahre 2017 zugelassen wurden, haben mit Onkologie zu tun, dazu kommt ein hoher Anteil, knapp weniger als ein Drittel, der auf seltene Krankheiten entfällt und ebenfalls durch hohe Preise gekennzeichnet ist wie bei Spinraza® und Zolgensma®. In diesem Zusammenhang sollten zwei JAMA-Publikationen beachtet werden, die aktuell im Jahre 2020 erschienen sind. Danach haben pharmazeutische Unternehmen ihre Gewinne in den Jahren 2000 bis 2018 deutlich erhöhen können, die Profite der 35 größten Firmen dieser Branche lagen nahezu doppelt so hoch wie bei Unternehmen anderer Branchen. Die Pharmaindustrie konnte ähnliche Gewinnspannen wie Microsoft, Alphabet, Apple oder Amazon für sich verbuchen, auch ein Resultat der Preiserhöhungen für viele Arzneimittel von 2007 bis 2018 um inflationsbereinigt 159 %. Als Grund werden immer wieder die Forschungskosten herangezogen, die oftmals im Schnitt mit 1,5 bis 2 Mrd. € angegeben werden, unterschiedlich je nach Indikationsgebiet. In den zitierten Studien werden die mittleren Forschungskosten für jedes der 63 seit 2009 neu zugelassenen Arzneimitteln mit 985 Mio. US-$ angegeben, gleichzeitig wurden aber in den Jahren 1999 bis 2018 für die Lobbyarbeit im politischen Umfeld und bei Ärzten 4,7 Mrd. US-$ „investiert“.

Wir müssen dafür Sorge tragen, dass vor allem auch ökonomisch interessierte Anbieter wie die Pharmaindustrie unser Gesundheitssystem nicht überfordern. Immer mehr entfallen höhere Ausgabenanteile in der Arzneimittelversorgung auf einen relativ kleinen Anteil von Verordnungen – derzeit beträgt dieses Verhältnis etwa 50 % aller Ausgaben für 5 % aller Rezepte in der GKV. Und so sehr wirkliche Innovationen in der Arzneimittelversorgung notwendig sind, so ist es doch zu kritisieren, dass sich diese Innovationen vor allem in hochpreisigen Bereichen konzentrieren und weniger im Bereich der Neurologie, der Psychopharmaka oder der Antibiotika. Wir brauchen eine Arzneimittelversorgung, die am Bedarf der Patienten orientiert ist, die den Ärzten die Möglichkeit bietet, Behandlungen evidenzbasiert und gleichzeitig effizient durchzuführen und diese auch auf Dauer für alle Versicherten in der GKV zur Verfügung zu stellen – dagegen sind Börsenkurse, Aktionärsdividenden oder Pensionsfondserwartungen keine Ziele, die in unserem Gesundheitssystem zu berücksichtigen sind.

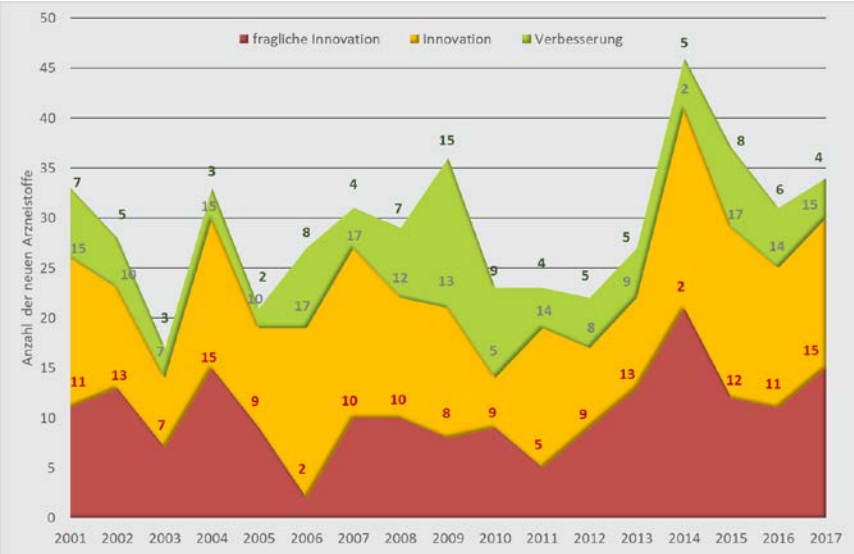
1 Einleitung

Gerd Glaeske

Neue Arzneimittel im Jahr 2017 – vor allem Onkologika

Das Jahr 2017 war mit Blick auf die Anzahl der neu angebotenen Arzneimittel ein durchschnittliches Jahr. Insgesamt kamen 34 neue Wirkstoffe auf den Markt, 2014 waren es 46, 2015 37 und 2016 31 (Einzeldaten s. Abb. 1.1). Neun der 34 neuen Wirkstoffe wurden als *Orphan*-Arzneimittel zugelassen. Weitere Neueinführungen betrafen patentgeschützte Arzneimittel mit neuen Indikationen bereits bekannter Wirkstoffe (19 Präparate) sowie neue Kombinationen bekannter Wirkstoffe (fünf Präparate). Die ersten Bewertungen nach Schwabe et al. (2018) waren durchaus von therapeutischem Optimismus geprägt: 44 % wurden nach den ersten verfügbaren Daten zur Pharmakotherapie als Innovation eingestuft, 12 % als Verbesserung – also über 50 % der Mittel wurden als Option zur Verbesserung der Patientenversorgung gewertet.

Abbildung 1.1: Qualität neuer Arzneimittel 2001 – 2017



Quelle: nach Fricke et al., 2018

Im Einzelnen wurden im Jahre 2017 folgende neuen Arzneimittelwirkstoffe für die genannten Indikationsgebiete angeboten (Christ, 2018):

Tabelle 1.1: Anwendungsgebiete der 2017 in Deutschland neu zugelassenen Arzneimittel

Anwendungsgebiet		Wirkstoff (Handelsname, Hersteller)
Alimentäres System und Stoffwechsel	Primäre biliäre Cholangitis	Obeticholsäure (Ocaliva®, Intercept Pharma)
	Prävention von chemotherapiebedingter Übelkeit und Erbrechen	Rolapitant (Varuby®, Tesaro)
	Behandlung von chemotherapiebedingter Übelkeit und Erbrechen	Nabilon (Canemes®, AOPOR)
Atmungssystem	Eosinophiles Asthma	Reslizumab (Cinqaero®, Teva)
Auge	Neurotrophe Keratitis	Cenegermin (Oxervate®, Dompé)
Blutbildendes System	Hämophilie A, rekombinanter Faktor VIII	Lonoctocog alfa (Afstyla®, CSL Behring)
	Hämophilie B, rekombinanter Faktor IX	Nonacog beta pegol (Refixia®, Novo Nordisk)
Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	Sekundärer Hyperparatyreoidismus bei chronischer Nierenerkrankung und Hämodialysetherapie	Etelcalcetid (Parsabiv®, Amgen)
Haut	Plaque-Psoriasis	Brodalumab (Kyntheum®, Leo Pharma)
	Psoriasis vulgaris	Dimethylfumarat (Skilarence®, Almirall)
	Neurodermitis (mittelschwer und schwer)	Dupilumab (Dupixent®, Sanofi-Aventis)
	Plaque-Psoriasis	Guselkumab (Tremfya®, Janssen-Cilag)
	Plaque-Psoriasis	Ixekizumab (Taltz®, Lilly)
Hämatologie/Onkologie	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC, ALK-positiv, fortgeschritten)	Alectinib (Alecensa®, Roche)
	NSCLC und Urothelkarzinom (jeweils lokal fortgeschritten oder metastasiert)	Atezolizumab (Tecentriq®, Roche)
	Merkelzellkarzinom (metastasiert)	Avelumab (Bavencio®, Merck Serono)
	Akute lymphatische Leukämie (CD22-positive B-Zell-Vorläufer-ALL, rezidiviert oder refraktär)	Inotuzumab Ozogamicin (Besponsa®, Pfizer)
	Multiples Myelom	Ixazomib (Ninlaro®, Takeda)
	Akute myeloische Leukämie (AML, Erhaltungstherapie und bei systemischer Mastozytose)	Midostaurin (Rydapt®, Novartis)
	Ovarialkarzinom (Platin-sensibel, gering differenziert, serös), Karzinom der Tuben oder primäre Peritonealkarzinose	Niraparib (Zejula®, Tesaro)

Anwendungsgebiet		Wirkstoff (Handelsname, Hersteller)
	Mammakarzinom (lokal fortgeschritten oder metastasiert, Hormonrezeptor-positiv, HER2-negativ)	Ribociclib (Kisqali®, Novartis)
	Nierenzellkarzinom (fortgeschritten)	Tivozanib (Fotivda®, Eusa Pharma)
	chronische lymphatische Leukämie (CLL)	Venetoclax (Venclyxto®, AbbVie)
Infektionskrankheiten	Chronische Hepatitis-C	Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®, AbbVie)
	Chronische Hepatitis-C	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi®, Gilead)
Muskel-Skelett-System	Rheumatoide Arthritis (mäßig schwer bis schwer)	Baricitinib (Olumiant®, Lilly)
	Rheumatoide Arthritis (mäßig schwer bis schwer, aktiv)	Sarilumab (Kevzara®, Sanofi-Aventis)
	Rheumatoide Arthritis (mäßig schwer bis schwer)	Tofacitinib (Xeljanz®, Pfizer)
Nervensystem	Multiple Sklerose (hochaktiv, schubförmig)	Cladribin (Mavenclad®, Merck Serono)
	5q-spinale Muskelatrophie	Nusinersen (Spinraza®, Biogen Idec)
Primärprävention	Aktive Immunisierung zur Prävention von invasiven Meningokokkenerkankungen durch Neisseria meningitidis der Serogruppe B	Meningokokkengruppe B-Impfstoff (Trumenba®, Pfizer)

Eine kurze Bewertungsübersicht über die neuen Wirkstoffe 2017

Als Innovationen wurden von Schwabe et al. (2018) 15 der 34 Wirkstoffe eingestuft (44 %). Dabei fand Dupilumab als erster Interleukin-4-Antikörper zur Behandlung der schweren atopischen Dermatitis besondere Beachtung, weil damit bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten eine deutliche Besserung erzielt werden konnte. Daneben gab es für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit den Januskinase-Inhibitoren Baricitinib und Tofacitinib als orale Alternative zu den TNFα-Inhibitoren eine erfolgversprechende Erweiterung des bestehenden Angebotes. Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel nach dem AMNOG zeigten bei 19 der 34 neuen Wirkstoffe einen Zusatznutzen in mindestens einer bewerteten Teilindikation gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, bei 30 % konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden. Die meisten der neuen Wirkstoffe erhielten eine zentrale Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA). Anders bei den Wirkstoffen Landiolol und Nabilon: Sie durchliefen das nationale Verfahren und wurden vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zugelassen. Nabilon ist als neuer Wirkstoff aus der Gruppe der synthetischen Cannabinoide zur Behandlung von chemotherapiebedingter Emesis und Nausea klassifiziert. Trotz eines neuartigen Wirkungsmecha-

nismus konnte allerdings mit diesem Mittel keine Überlegenheit gegenüber bereits bekannten therapeutischen Alternativen gezeigt werden.

Unter den neuen Arzneimitteln des Jahres 2017 gibt es auch zwei, die deshalb von besonderer Bedeutung sind, weil damit erstmals eine medikamentöse Behandlungsmöglichkeit angeboten wurde. Dabei handelt es sich um Cerliponase alfa (Brineura®) zur Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 (CLN2) Krankheit, einer erblich bedingten Demenz im Kindesalter, und um Nusinersen (Spinraza®) zur Behandlung einer erblich bedingten 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA 5q), bei der die Muskeln verkümmern, weil keine Nervenimpulse weitergeleitet werden. Diese beiden Mittel gehören zu den Medikamenten mit einem Orphan Drug-Staus, also zu den Medikamenten gegen seltene Erkrankungen. An jeder dieser Krankheiten leiden in der EU weniger als einer von 2.000 Bürgern, an der genannten Muskelatrophie beispielsweise deutschlandweit weniger als 1.300 Patientinnen und Patienten.

Ein Fortschritt ist auch in der Therapie von Hepatitis C-Infektionen (HCV) zu verzeichnen – zwei neue Kombinationspräparate wurden 2017 zugelassen: Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®, AbbVie) und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi®, Gilead). Damit lässt sich die Behandlungszeit auf acht statt bisher zwölf Wochen verkürzen, unabhängig vom Virustyp, der die Infektion ausgelöst hat.

Zur Dichotomie von Efficacy und Effectiveness

Nun sind diese ersten Bewertungsklassifikationen vor allem abgeleitet aus den vorliegenden Zulassungsunterlagen. Die intensivere Evaluation zu einem späteren Zeitpunkt, die auch den Patientennutzen mit Blick auf dann bereits vorliegende Versorgungsdaten berücksichtigt, fällt dann oft kritischer aus. Dies ist auch gerade für die neuen Wirkstoffe des Jahres 2017 zu erwarten, da etwa 30 % auf Onkologika entfallen, bei denen, wie viele Studien in der Zwischenzeit zeigen (siehe Glaeske et al., 2017), eine frühe Bewertung oftmals nicht mit den Erfahrungen und Erkenntnissen in der realen Versorgung übereinstimmt. Und dies hat speziell für diese Arzneimittelgruppe, aber auch für die meisten anderen neuen Arzneimittel grundsätzlich mehrere Gründe, die im Zusammenhang mit den Begriffen *Efficacy* und *Effectiveness* diskutiert werden müssen (Glaeske, 2019).

Die Zulassung eines Arzneimittels aufgrund des Nachweises der ‚*efficacy*', also der Wirksamkeit unter streng kontrollierten Studienbedingungen, sagt daher noch nichts über dessen gesundheitlichen oder ökonomischen (Netto-)Nutzen aus. Vielmehr muss sich das Mittel in der alltäglichen medizinischen Versorgung beweisen und zeigen, dass es bezogen auf klinisch relevante Endpunkte in der Langzeitanwendung bzw. in der Anwendung in nicht mehr selektierten Patientenpopulationen

Vorteile gegenüber bereits angebotenen Arzneimitteln oder anderen medizinischen Interventionen hat (Nachweis der *‚effectiveness‘*, der Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen). Diese Vorteile können in der Verbesserung des Therapieergebnisses oder des Risiko-Nutzen-Verhältnisses oder in der Senkung der direkten oder transsektoralen Kosten liegen. Zwischen *‚efficacy‘* und *‚effectiveness‘* klafft häufig eine ‚Evidenz-Lücke‘, die auf den Selektionsbias in den klinischen Studien zurückzuführen ist – die späteren Patientinnen und Patienten sind eben nur bedingt mit den oft nur männlichen Studienpatienten vergleichbar: Ein anderes Alter kann die Abbau- und Verstoffwechselungsgeschwindigkeiten beeinfussen, weil Nieren und Leber im höheren Alter oftmals weniger gut funktionieren, die Patienten leiden unter mehreren Erkrankungen, die sich gegenseitig beeinflussen können (Multimorbidität). Das Gleiche gilt dann, wenn bei mehreren Erkrankungen eine Vielzahl von Arzneimitteln eingenommen werden müssen (Polypharmazie), die zu Interaktionen mit dem neuen Arzneimittel führen können. Zudem ist die Adhärenz oftmals „gestört“, weil nicht alle Patienten ihre Arzneimittel regelmäßig einnehmen, was in den Studien z. B. durch Studienschwestern oder -ärzte kontrolliert wurde. Mit anderen Worten: Es kommt zu Effektivitätsverlusten in der nicht mehr durch Studienanforderungen definierten und protokollgeleiteten Anwendung von Arzneimitteln in der üblichen Versorgung – ob im ambulanten oder stationären Bereich.

Anders als nach den definierten Protokollen des pharmazeutischen Unternehmers (pU) in Zulassungsstudien, die einer strengen Methodik folgen, um einen möglichst „ungestörten und unverzerrten“ Wirksamkeitsnachweis als Anforderung für eine Zulassung erreichen zu können, sind die Entscheidungen der behandelnden Ärzte für oder gegen eine Anwendung eines Arzneimittels als komplexe, oft auch schwer durchschaubare Intervention zu bewerten. Das Rezeptieren eines Arzneimittels ist einerseits eine rational begründbare ärztliche Handlung, andererseits ein sozialer Akt mit rituell-symbolischem Charakter. Die Verordnung eines Medikamentes zielt nicht zwangsläufig allein auf die Vorbeugung, Heilung oder Linderung von Krankheit. Beispielsweise ist der „Griff zum Rezeptblock“ – auch in seiner modernen Form als Eingabe von Computerbefehlen – eine traditionelle Geste, die z. B. auch darauf hinweist, dass eine Konsultation in der Praxis nun beendet ist. Ärzte selbst nennen in Studien u. a. folgende Aspekte als entscheidungsleitend für die Arzneimittelverordnung (vgl. Bradley, 1991), die letztlich alle in einer *effectiveness*-Forschung berücksichtigt werden müssen:

- (Wahrscheinlichkeit der) Wirksamkeit (i.d.R. *‚efficacy‘*) bzw. Nutzen für den individuellen Patienten,
- Sicherheit der Anwendung bzw. Profil der unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Kontraindikationen,

- Kosten des Medikamentes an sich und Höhe der vom Patienten zu tragenden Kosten,
- Art und Schwere der Erkrankung sowie Grad der erzielten Kontrolle über die Krankheit,
- eigene klinische Erfahrung, eindrucksvolle schwerwiegende Negativerfahrungen in der Vergangenheit (auch lange zurückliegende oder anderer Personen),
- Wünsche, Erwartungen und Forderungen des Patienten,
- Einstellung und Kritik der Kollegen,
- eigene Einstellungen, Erwartungen und Konzepte sowie
- Einflüsse von pharmazeutischen Unternehmen und deren pharmazeutischen Referenten sowie Multiplikatoren auf Kongressen oder Darstellungen in „Hochglanzbroschüren“ oder sonstigem Werbematerial der jeweiligen pharmazeutischen Firmen.

Bislang ist es noch nicht ausreichend gelungen, ärztliches Arzneiverordnungsverhalten in einem Modell befriedigend abzubilden. Der Entscheidungsprozess lässt sich nur unzureichend als „*reasoned action*“, als Ergebnis einer Abwägung zwischen Pro- und Contra-Argumenten, darstellen. Eine Medikamentenverordnung ist das Produkt eines Interaktionsprozesses zwischen Arzt und Patient. Patienten- und arztseitige Faktoren wirken sich aus und bedingen die individuelle Entscheidung. Dadurch kann zwischen dem pharmakotherapeutischen Potenzial eines Arzneimittels einerseits und der Umsetzung und Ausschöpfung desselben unter den Versorgungsbedingungen in der alltäglichen ärztlichen Praxis und in der komplexen Lebenswirklichkeit von Patienten eine erhebliche Lücke klaffen. Es ergeben sich gleichsam systemimmanente und als solche anzuerkennende Effektivitätsverluste.

Publikationsstrategien zur Beeinflussung des Verordnungsverhaltens

Erschwerend kommt hinzu, dass bei der Veröffentlichung der Ergebnisse klinischer Studien generell eine Tendenz zum selektiven Publizieren „günstiger“ Untersuchungsergebnisse vorherrscht. In den USA wurden z. B. wiederholt Verfahren gegen Pharmafirmen eingeleitet, denen das Zurückhalten von Informationen oder andere Manipulationen vorgeworfen wurden (siehe z. B. Koch, 2004; Angell, 2005, Wild & Piso, 2010; Goldacre, 2012; Gøtzsche, 2016; Lieb et al., 2018). Statistisch signifikante Ergebnisse werden eher veröffentlicht als nicht signifikante, obwohl eine statistische Signifikanz nicht gleichzusetzen ist mit einer klinischen Relevanz, die sich zugunsten der Patienten auswirken würde. Es ist auch von Bedeutung, dass positive Studienergebnisse deutlich schneller als negative veröffentlicht werden.

Ein weiterer Aspekt ist von besonderer Relevanz: Djulbegovic et al. (2000) werteten 136 Studien zum Multiplen Myelom aus. Studien, die ganz oder zum Teil von der Industrie gesponsert waren, wiesen danach zwar eine höhere methodische Qualität auf als solche, die allein staatliche oder aus nicht-kommerziellen Quellen stammende Fördermittel erhielten. Doch fielen die herstellerfinanzierten Studien in 53 % günstig für das getestete neue Verfahren aus, während die anderen Untersuchungen lediglich in 26 % zu einem solchen Ergebnis kamen. Eine systematische Untersuchung von 30 Studien (Lexchin et al., 2003) gelangte zu dem Schluss, dass die publizierten herstellerfinanzierten pharmakotherapeutischen Studien mit einer viel höheren Wahrscheinlichkeit zu Gunsten des Produktes des Sponsors als anders finanzierte Untersuchungen (*Odds Ratio* von 4,05, 95 %-Konfidenzintervall (KI) von 2,98 bis 5,51) ausfielen. Allerdings existieren durchaus auch Studien, die keinen Zusammenhang zwischen Sponsoring durch die Industrie und Studienergebnis feststellen können.

Wie bereits mehrfach betont, interessiert bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens eines Arzneimittels nicht nur dessen Wirksamkeit unter klinischen Idealbedingungen (*efficacy*), sondern auch – und vielfach sogar primär – unter den Alltagsbedingungen ambulanter Versorgung (*effectiveness*). Gleichwohl besteht bei einem neu zugelassenen patentgeschützten Arzneimittel zunächst keine andere Möglichkeit, als dessen therapeutische Wirksamkeit auf der Grundlage der zu diesem Zeitpunkt vorliegenden klinischen Studien zu bewerten. Denkbar wäre daher eine „Begleitforschung“ nach der Zulassung eines Arzneimittels im Rahmen der Versorgungsforschung zur *‚efficacy‘* bzw. *‚effectiveness‘*, die folgende methodische Anforderungen zu berücksichtigen hätte:

- der Bezug auf relevante klinische Endpunkte (d. h. beispielsweise nicht nur Nachweis der Blutdrucksenkung, sondern auch des Rückgangs der hypertonieassoziierten Morbidität und Mortalität sowie der Gesamtmortalität),
- die Vergleichbarkeit von Studien- und Zielpopulation,
- das Testen gegen die vorhandenen therapeutischen Alternativen in korrekter Dosierung und
- die statistische Auswertung mit *‚intention to treat‘*-Analyse.

Die derzeit zur Zulassung vorgeschriebenen *efficacy*-Studien beschreiben die Effekte an der Gruppe von Probanden, die die Präparate exakt wie empfohlen tatsächlich eingenommen haben. Sie lassen aber keine Aussagen zu, welche Auswirkungen das Medikament beim Praxiseinsatz unter den verschiedenen Einflussfaktoren auf Verordnungsverhalten des Arztes und Compliance des Patienten haben wird. Eine Auswertung mit einer *‚intention to treat‘*-Analyse bewertet das Arzneimittel unabhängig

davon, ob die Probanden das ihnen aufgrund der Randomisierung verordnete Medikament überhaupt regelgerecht einnehmen, und lässt so eine realistischere Aussage über die Effektivität von Arzneimitteln zu, wenn z. B. ausgeprägte unerwünschte Wirkungen zu häufigen Therapieabbrüchen führen (Erektionsstörungen bei Blutdrucksenkern, Blähungen beim Antidiabetikum Acarbose). Eine ‚*intention to treat*'-Analyse stellt demnach eine notwendige, die ‚*number needed to treat*'-Analyse (wie viele Probanden müssen statistisch behandelt werden, damit einer geheilt wird) eine hinreichende Bedingung von *Effectiveness*-Studien dar (vgl. Hollis & Campbell, 1999). Die häufig zur besseren Produktvermarktung durchgeführten ‚*non inferiority*'- bzw. Äquivalenzstudien erfüllen diese Anforderungen in der Regel nicht.

Endpunkte, die den Patientennutzen widerspiegeln, sollten dagegen folgende Ergebnisse zeigen (siehe auch § 35 b SGB V):

- die Verringerung von Mortalität und Morbiditätsbelastung
- die Verbesserung der Lebensqualität
- die Verlängerung des Gesamtüberlebens und
- die Verringerung von Nebenwirkungen aller Art, die die Patienten als belastend empfinden oder auch für das Versorgungssystem ungünstig sind.

Die oft angewendeten Surrogatparameter, wie zum Beispiel progressionsfreies Überleben, sind unpräzise, eine Korrelation mit dem Gesamtüberleben kann in der Regel nicht nachgewiesen werden. Solche Parameter können nur akzeptiert werden, wenn sie bezogen auf einen der Endpunkte im Vorhinein validiert wurden.

Zulassungsstudien sind keine Nutzenstudien – auf der Basis der Zulassungsstudien sind Ärzte kaum in der Lage, für ein Arzneimittel unmittelbar nach der Zulassung eine entsprechende Aufklärung für die Patienten über den Nutzen des neuen Arzneimittels anzubieten und mit den Patienten eine gemeinsame Entscheidung über die therapeutische Intervention zu treffen. Aus Sicht des Mediziners ist die Datenlage beziehungsweise die beste verfügbare Evidenz zum Zeitpunkt der Zulassung eher unbefriedigend, weil die vor der Zulassung durchgeführten klinischen Studien der Phase II beziehungsweise III wenig aussagekräftig für die therapeutische Wirksamkeit neuer Arzneimittel unter Alltagsbedingungen sind. Dies haben auch Mariam Ujeyl und Kollegen in einer bemerkenswerten wissenschaftlichen Untersuchung für die Jahre 2009 und 2010 zeigen können. Sie prüften darin die Charakteristika von 81 Zulassungsstudien, die für 39 Arzneimittel der europäischen Zulassungsbehörde EMA vorgelegt wurden. Das Ergebnis war ernüchternd und sollte diejenigen nachdenklich stimmen, die noch immer eine Zulassungsentscheidung mit einem Nutzennachweis gleichsetzen: Bei nur 46 % der Zulassungen wurde auch ein patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt und in nur 28 % der Zulassungen wurde geprüft, ob das

neue Arzneimittel gegenüber einer aktiven Kontrolle überlegen war. Oft kommt es in diesem Zusammenhang zu einer Überschätzung der Wirksamkeit bei gleichzeitiger Unterschätzung der Risiken, weil die Größe der Studienpopulation nicht ausreicht, um seltene unerwünschte Wirkungen mit Sicherheit erkennen zu können: Für eine Identifikation eines Risikos von 1 : 1.000 müssen mindestens 3.000, für die Identifikation eines Risikos von 1 : 10.000 mindestens 30.000 Patienten in eine Studie eingeschlossen werden.

Dies hat auch eine Studie von Davis et al. (2017) im Bereich der Onkologika gezeigt, die zwischen 2009 und 2013 von der EMA zugelassen wurden. Viele Mittel waren nur auf Basis von indirekten Maßstäben zugelassen worden, wenn sich z. B. ein etwas verlangsamtes Tumorwachstum gezeigt hatte. Dieser „Surrogat"-Nutzen muss aber noch lange nicht zur Verbesserung der Lebensqualität oder gar zur Verbesserung der Überlebenschancen beitragen. Von 68 Krebs-Medikamenten beziehungsweise -Indikationen kamen 39 (57 %) ohne einen Nachweis für eine Lebensverlängerung oder für eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten auf den Markt. Nach fünf Jahren in der Praxis zeigten nur noch acht Medikamente wirklich messbare Vorteile. Im Fazit waren nur wenig mehr als die Hälfte aller neuen Krebsmittel besser wirksam als ältere Therapien oder als ein Placebo. Die Wirksamkeits-, aber auch die Risiko-Nutzen-Bewertung sind Prozesse, die also nicht mit der Zulassung abgeschlossen sind, sondern die den gesamten Angebotszeitraum eines Arzneimittels umspannen. Daher sollte die „Phase der Unsicherheit" nach der Zulassung konsequent über zwei bis drei Jahre durch versorgungsrelevante Forschungsaktivitäten begleitet werden, mit denen die Fragen zum patientenorientierten Nutzen, zur Angemessenheit der Behandlung und zur Allokationsgerechtigkeit mit adäquater Methodik im Rahmen guter Studien beantworten werden können. Man sollte nicht dem Irrtum verfallen, dass der §25 Absatz 2, Punkt 5 des AMG, in dem als Versagensgrund für die Zulassung ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis genannt ist, den Nutzen meint, der einem patientenorientierten Nutzen gleichzusetzen ist. Der Erkenntnisstand bei der Zulassung ist einfach nicht so, dass aus den durch Ein- und Ausschlusskriterien charakterisierbaren Zulassungsstudien ein Nutzen für nach Alter, Geschlecht und Begleiterkrankungen unselektierten Gruppen von Patienten ableitbar wäre, wie sie im klinischen Alltag in Krankenhäusern oder Praxen behandelt werden.

Fazit und Ausblick

Das nun seit 2011 in Kraft befindliche AMNOG-Verfahren kann zumindest näherungsweise die Aufgabe wahrnehmen, die fehlende relative Bewertung mit Blick auf die bereits verfügbaren Arzneimittel durchzuführen und den therapeutischen Nutzen von neuen Arzneimitteln abzuschätzen und diese Information als Grundlage für die Anwendung bei GKV-Versicherten heranzuziehen. Um dies zu erreichen, müssten die Ärzte allerdings in ihren Entscheidungen den G-BA-Bewertungen

folgen, was sie aber, offenbar auch unter dem Marketingdruck pharmazeutischer Unternehmen, nur bedingt tun (siehe auch Greiner & Witte, 2017). Das AMNOG könnte also in der Tat einen Beitrag zu mehr Versorgungsqualität und -gerechtigkeit leisten, wenn die Nachfrager, also die verordnenden Ärzte, sich durch die Bewertungsergebnisse in ihrer jeweiligen abwägenden Entscheidung leiten ließen. Es könnte damit vor allem zur besseren Erfüllung folgender, konkreter Funktionen beitragen (Schneeweiss, 2001; Wille, 2002):

- Im Rahmen der Arzneimitteltherapie den Fokus stärker auf die Orientierung zugunsten des Bedarfs des jeweiligen Patienten und der jeweiligen Patientin lenken,
- im Hinblick auf das Nutzen-Kosten-Verhältnis von vorwiegend patentgeschützten Wirkstoffen die Informationsbasis von Ärzten und Patienten verbessern,
- durch Substitutionen oder Preissenkungen von beziehungsweise bei Medikamenten mit vergleichsweise ungünstiger Nutzen-Kosten-Relation Finanzierungsspielräume für den Abbau von Unterversorgung und für neue effektive Arzneimittelinnovationen gewinnen sowie
- verstärkte finanzielle Anreize für solche Arzneimittelinnovationen setzen, die nach objektivierten Kriterien einen eindeutig höheren Nutzen stiften als bisher im Markt befindliche Präparate.

Ärzte sollten fordern, derartige unabhängige Daten zur Verfügung zu haben, um über die Verwendung der jeweiligen Arzneimittel optimale Entscheidungen treffen zu können. Diese systematische Evaluation sollte mindestens zwei bis drei Jahre nach der Zulassung eines Arzneimittels andauern. Wegen der bei der Zulassung oftmals fehlenden Evidenz zum Nutzen beziehungsweise zum Zusatznutzen empfehlen Chalkidou und Kollegen (2008), dass Entscheidungen zur Bewertung und zur Finanzierung von neuen Technologien im Gesundheitswesen, darunter fallen auch neue Arzneimitteltherapien, in einen breiteren Kontext der Forschungspolitik eingegliedert werden sollten. Die Versorgungsforschung kann in diesem Zusammenhang einen Beitrag zu Allokationsentscheidungen leisten, die letztlich der patientenorientierten Versorgung zugutekommen und in diesem Zusammenhang auch gesundheitsökonomische Aspekte berücksichtigen. Studien im Rahmen der Versorgungsforschung wären somit eine wichtige Hilfe (Pfaff et al. 2011; Glaeske et al., 2017). Daher sollten sich alle an der Patientenversorgung beteiligten Akteure für die möglichst rasche Implementierung einer solchen „Real-Life“-Evaluation einsetzen – sie schafft schließlich mehr Allokationssicherheit und Verteilungsgerechtigkeit für das Gesundheitssystem und damit letztlich eine bessere Entscheidungsgrundlage der Ärzte in der Versorgung der Patienten. Eine Ergänzung der Frühbewertung um eine Spätbewertung erscheint daher eine überfällige Forderung.

Auch in diesem Jahr dominieren die Präparate gegen Krebserkrankungen die Umsatzzahlen der pU. Im Jahr 2019 fällt etwa ein Drittel der umsatzstärksten Mittel in diesen Bereich.

Tabelle 1.2: Die 20 führenden Präparate nach Industrieumsatz im Jahr 2019

Rang	Präparat (Hersteller) (Wirkstoff)	Anwendungsgebiet	Umsatz 2019 in Mio. €	Gegenüber 2018 in %
1	Eliquis® (Bristol-Myers Squibb/Pfizer) (Apixaban)	Antikoagulanzien	650,2	+25,4
2	Revlimid® (Celgene Europe) (Lenalidomid)	z. B. Myelom	536,7	+22,7
3	Humira® (Abbott/Abbvie) (Adalimumab)	z. B. Rheumatische Arthritis	531,0	-32,8
4	Xarelto® (Bayer) (Rivaroxaban)	Antikoagulanzien	409,3	-0,9
5	Zytiga® (Janssen-Cilag) (Abirateronacetat)	Prostatakrebs	335,3	+23,9
6	Imbruvica® (Janssen-Cilag) (Ibrutinib)	Blutkrebs	288,5	+42,8
7	Cosentyx® (Novartis) (Secukinumab)	z. B. Schuppenflechte	282,1	+14,7
8	Xtandi® (Astellas) (Enzalutamid)	Prostatakrebs	266,4	+11,6
9	Gilenya® (Novartis) (Fingolimod)	MS	266,0	+1,5
10	Eylea® (Bayer) (Aflibercept)	Makuladegeneration	248,1	+19,9
11	Lucentis® (Novartis) (Ranibizumab)	Makuladegeneration	244,9	+6,8
12	Stelara® (Janssen-Cilag) (Ustekinumab)	entzündliche Erkrankungen, z. B. Plaque-Psoriasis	240,6	+28,3
13	Lixiana® (Daiichi Sankyo Europe) (Edoxaban)	Antikoagulanzien	239,4	+49,3
14	Ibrance® (Pfizer) (Palbociclib)	Brustkrebs	237,9	+7,5
15	Jakavi® (Novartis) (Ruxolitinib)	Blutkrebs	223,6	+9,9
16	Tecfidera® (Biogen) (Dimethylfumarat)	MS	210,8	-4,8
17	Copaxone® (Teva) (Glatirameracetat)	MS	196,2	-11,7
18	Benepali® (Biogen) (Etanercept)	z. B. Rheumatische Arthritis	188,6	+11,7
19	Lantus® (Sanofi-Aventis) (Insulin glargin)	Diabetes mellitus	179,5	-5,6
20	Enbrel® (Pfizer) (Etanercept)	z. B. Rheumatische Arthritis	168,9	-30,4
	Gesamtmarkt		**35.173,25**	**+6,1**

Quelle: nach IMS Health, 2019

Quellen

Angell M (2005). Der Pharma Bluff. Bonn, Bad Homburg: KomPart.

Bradley CP (1991). Decision making prescribing patterns – a literature review. Family Practice 8: 276-287.

Chalkidou K, Lord J, Fischer A, Littlejohns P (2008). Evidence-based Decision-making. When should we wait for more information.Health Affairs 27 (6): 1642–1653.

Christ M (2018). Neue Arzneimittel 2017: Was ist dazugekommen? https://pharmakotherapie.blog/2018/01/11/neue-arzneimittel-2017/, letzter Zugriff: 20.05.20.

Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A (2017). Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. BMJ 359: j4530.

Djulbegovic B, Lacevic M, Cantor A, Fields KK, Bennett CL, Adams JR et al. (2000). The uncertainty principle and industry-sponsored research. Lancet 356: 635-638.

Glaeske G, Ludwig WD & Weißbach L (2017). AMNOG. Pflicht zur späten Nutzenbewertung. Dtsch Arztebl 114 (45): A 2086–2092.

Glaeske G (2019). Efficacy und Effectiveness – Missverständnisse und Interpretationsvielfalt. Implicon plus 8: 1-13.

Gøtzsche PC (2016). Tödliche Psychopharmaka und organisiertes Leugnen. Wie Ärzte und Pharmaindustrie die Gesundheit der Patienten vorsätzlich aufs Spiel setzen. München: Riva.

Goldacre B (2012). Bad Pharma. How drug companies mislead doctors and harm patients. London: Fourth Estate.

Greiner W & Witte J (2017). AMNOG-Report 2017. Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland. Heidelberg: medhochzwei Verlag GmbH.

Hollis S, Campbell F (1999). What Is Meant by Intention to Treat Analysis? Survey of Published Randomised Controlled Trials. Review. BMJ 319(7211):670-674.

IMS HEALTH – Institut fürMedizinische Statistik | IQVIA – Institute for Human Data Science™(2019) Der Pharmazeutische Markt Deutschland (DPM). Frankfurt a.M.: IQVIA.

Koch K (2004). Verschweigen ist Betrug. Dtsch Arztebl 101: S.C1365.

Lexchin J, Bero LA, Djulbergovic B, Clark O. (2003). Pharmaceutical industry sponsor¬¬ship and research outcome and quality: systematic review. Br Med J. 326 (7400): 1167-1177.

Lieb K, Klemperer D, Kölbel R, Ludwig WD (Hrsg) (2018). Interessenkonflikte, Korruption und Compliance im Gesundheitswesen. Berlin: Med.Wiss. Verlanganstalt.

Pfaff H, Abholz HH, Glaeske G, Icks A, Klinkhammer-Schalke M, Nellessen-Martens G et al. (2011). Versorgungsforschung: unverzichtbar bei Allokationsentscheidungen. Eine Stellungnahme. Dtsch Med Wochenschr 136: 2496–2500.

Schwabe U, Paffrath D, Kudwig WD, Klauber J (Hrsg.) (2018). Arzneiverordnungs-Report 2019. Berlin: Springer.

Schneeweiss S (2001). Pillen auf dem Prüfstand. Gesundheit und Gesellschaft 4 (6):34–40.

Wild C & Piso B (2010). (Hrsg.) Zahlenspiele in der Medizin. Wien: Orac.

Wille E (2002). Steuerungsinstrumente der Arzneimittelausgaben. In: Wille E, Albring M (Hrsg.) Konfliktfeld Arzneimittelversorgung. Frankfurt: Lang: 35–47.

Ujeyl M, Schlegel C, Walter S, Guntert-Remy U (2012). New drugs: evidence relating to their therapeutic value after introduction to the market. Dtsch Arztebl Int 109(7): 117–23.

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 2017 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 2017 und 2018 ergänzt, um Einsichten in das Versorgungsgeschehen zu gewinnen. Im Rückblick auf die im Innovationsreport 2019 behandelten Arzneimittel (neue Wirkstoffe des Jahres 2016) wird auch gezeigt, wie diese sich im Markt weiterentwickelt haben und ob neue Risiken aufgetreten sind, die die Therapiesicherheit gefährden.

Das Sonderkapitel (Kapitel 6) widmet sich dem Thema Spinale Muskelatrophie, (SMA) mit Fokus auf dem vektor-basierten Gentherapeutikum Zolgensma® (INN: Onasemnogene Abeparvovec), das seit Mai 2019 in den USA verfügbar ist und bereits für viel Wirbel in Deutschland gesorgt hat, bevor es kürzlich auch die EMA-Zulassung erhielt. Passend dazu wird in diesem Innovationsreport mit Nusinersen (Spinraza®) zur Behandlung der SMA ein neues Arzneimittel des Jahres 2017 bewertet, welches aufgrund seines ausschließlichen Einsatzes in spezialisierten Kliniken sonst keine Berücksichtigung gefunden hätte.

2.2 Methodik zur Bewertung der neuen Arzneimittel

Für den vorliegenden Report wurden Medikamente mit neuen Wirkstoffen bewertet, die im Jahr 2017 erstmals in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt wurden (Tabelle 2.1). Außer im letzten Jahr (in Bezug auf das Sonderkapitel) wurden in den vorangegangenen Innovationsreporten keine Impfstoffe bewertet, da ihre Zulassung anderen Bedingungen unterliegt. In diesem Jahr wurde der Meningokokken-B-Impfstoff Trumenba® aufgenommen. Generell wurden neue Arzneimittel mit bereits in anderen zugelassenen Präparaten verfügbaren Wirkstoffen (z. B. Generika) oder neue Kombinationen aus bereits bekannten Wirkstoffen nicht

berücksichtigt. Die Ausnahme im Innovationsreport 2020 bilden die beiden Wirkstoffe Dimethylfumarat (Skilarence®) und Cladribin (Mavenclad®) aufgrund deren pharmakoökonomischer Relevanz im Sinne des *Life-Cycle-Managements*, die bereits zuvor als Tecfidera® (Indikation MS) bzw. Leustatin® (Indikation: Haarzell-Leukämie) als Fertigarzneimittel verfügbar waren. Von den 34 neuen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen des Jahres 2017 wurden fünf Präparate nicht in unsere Bewertung miteinbezogen: Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta®) und Landiolol (Rapibloc®) spielen in der ambulanten Versorgung keine Rolle. Ebenso wurde Cerliponase alfa (Brineura®) aufgrund der speziellen und seltenen Indikation nicht in unsere Bewertung mit einbezogen. Follitropin delta (Rekovelle®) mit Indikation ovarielle Stimulation zur Entwicklung multipler Follikel im Rahmen der assistierten Reproduktionstechnik (ART) sowie Telotristatethyl (Xermelo®) zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit einer Somatostatin-Analogon-Therapie bei Erwachsenen wurden gleichermaßen nicht berücksichtigt.

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

Gemäß den Grundsätzen der Evidenzbasierten Medizin (EbM), dem Methodenpapier IQWiG, analog zum Vorgehen nach § 35 Absatz 1b Satz 1 bis 5 SGB V und nach § 13 Absatz 2 der Verfahrensordnung des G-BA wurden im Wesentlichen 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.

Die Bewertung neuer 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 arzneitelegramms (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. 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 Eigenschaften durch eine zusätzliche Kennzeichnung hervorgehoben. Solche Doppelbewertungen ergeben sich aus einer unterschiedlichen Beurteilung der pharmakologischen Aspekte (z. B. neuartiges Wirkprinzip) und der klinischen Studiendaten, wenn ein pharmakologisch innovatives Arzneimittel keine therapeutische Überlegenheit gegenüber bereits verfügbaren Arzneimitteln mit gleicher Indikation gezeigt hat (A/C)“ (Fricke, 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 Punkte separat bewertet: erstens die Verfügbarkeit bestehender medikamentöser Therapien, zweitens der patientenorientierte (Zusatz-)Nutzen und drittens die Kosten des neuen Arzneimittels im Vergleich zu bisher verfügbaren Arzneimitteln. Waren bis dato keine medikamentösen Therapien für die jeweilige Erkrankung verfügbar, wurde die therapeutische Wirksamkeit des neuen Arzneimittels bewertet. Für jeden der drei genannten Punkte wurde ein Ampelschema genutzt, wobei die Farben das Folgende bedeuten:

1. 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 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 (therapeutische Innovation).

2. (Zusatz-)Nutzen

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

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

- **Grün**: Das neue Arzneimittel bietet für die zugelassene Behandlung der 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.

3. 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 je-

weilige 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 01.05.2020, 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 01.01.2020 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** 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 01.01.2020 (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 m^2 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 Injektionslösungen.

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 9,9 Mio. Versicherten (im Jahr 2017) und 10,2 Mio. Versicherten (im Jahr 2018) 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 2018 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 1.1.2004 sind die Kassenärztlichen Vereinigungen gemäß § 295 SGB V zur Weitergabe ambulanter Daten an die GKV verpflichtet. So muss für jeden Patienten der Behandlungsanlass, das Datum der Leistungserbringung und die Art der Leistungserbringung genannt werden, wenn die Leistungen abgerechnet werden sollen. Die von der WHO entwickelte internationale Klassifikation der Krankheiten *International Classification of Diseases* (ICD) stellt die Grundlage der gesetzlich vorgeschriebenen Diagnoseverschlüsselung im ambulanten und stationären Sektor dar. In Deutschland wird die Diagnose als Behandlungsanlass nach der internationalen Klassifikation von Krankheiten in der deutschen Fassung (ICD-GM; *German Modification*) verschlüsselt und übermittelt. Eine Hierarchisierung nach Haupt- und Nebendiagnosen je Behandlungsfall ist derzeit nicht möglich, weswegen ein einzelner Arztbesuch, eine Arzneimittelverordnung bzw. eine therapeutische Maßnahme nicht eindeutig einer Diagnose zugeordnet werden kann. Werden Diagnosen in mehreren Quartalen bzw. von unterschiedlichen Ärzten wiederholt, kann dies als Maßnahme betrachtet werden, möglichst nur tatsächlich Erkrankte auszuwählen (Windt, 2010).

Zur Messung der Verordnungsvolumina wurden definierte Tagesdosen (DDD) verwendet. Es handelt sich dabei um eine 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: https:// www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/downloads/ 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 Arzneimitteletikett, 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.

Bis auf die Wirkstoffe Cladribin und Nabilon finden sich (Tabelle 2.1) alle von uns bewerteten neuen Wirkstoffe des Jahres 2017 auf der Europäischen Liste der unter zusätzlicher Überwachung stehenden Arzneimittel (EMA, 2019).

Tabelle 2.1: Im Report bewertete neue Wirkstoffe des Jahres 2017 und die entsprechenden ATC-Codes

Wirkstoff	Besonderheiten			ATC-Code
Alectinib	▼	C	2 G-BA-Beschlüsse	L01XE36
Atezolizumab	▼		7 G-BA-Beschlüsse	L01XC32
Avelumab	▼	C	Blaue Hand, 3 G-BA-Beschlüsse	L01XC31
Baricitinib	▼		Blaue Hand	L04AA37
Brodalumab	▼			L04AC12
Cenegermin	▼	O, A	Außer Vertrieb	S01XA24
Cladribin			Blaue Hand	L04AA40
Dimethyl-fumarat	▼		2 G-BA-Beschlüsse	D05BX02
Dupilumab	▼		4 G-BA-Beschlüsse	D11AH05
Etelcalcetid	▼			H05BX04
Glecaprevir/ Pibrentasvir	▼		2 G-BA-Beschlüsse	J05AP57
Guselkumab	▼			L04AC16
Inotuzumab Ozogamicin	▼	O		L01XC26
Ixazomib	▼	O, C		L01XX50
Ixekizumab	▼		2 G-BA-Beschlüsse	L04AC13
Lonoctocog alfa	▼			B02BD35
Meningokokkengruppe-B-Impfstoff	▼		Impfstoff	J07AH09
Midostaurin	▼	O		L01XE39

Wirkstoff	Besonderheiten			ATC-Code
Nabilon			bibliographische Zulassung	A04AD11
Niraparib	▼	O	Überschreitung 50 Mio. €-Grenze	L01XX54
Nonacog beta pegol	▼			B02BD36
Nusinersen	▼	O, AA	Rote-Hand-Brief (RHB)	M09AX07
Obeticholsäure	▼	O, C	RHB	A05AA04
Reslizumab	▼			R03DX08
Ribociclib	▼		2 G-BA-Beschlüsse, 1 G-BA-Beschluss befristet, 2 laufende G-BA-Verfahren	L01XE42
Rolapitant	▼		Außer Vertrieb	A04AD14
Sarilumab	▼		Blaue Hand	L04AC14
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir	▼			J05AP56
Tivozanib	▼			L01XE34
Tofacitinib	▼		Blaue Hand, 3 RHB, 4 G-BA-Beschlüsse	L04AA29
Venetoclax	▼		3 G-BA-Beschlüsse, 1 laufendes G-BA-Verfahren	L01XX52

AA: *Accelerated Assessment*, C: *Conditional approval*: Bedingte Zulassung, O: *Orphan*-Arzneimittel

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. Mit solchem Schulungsmaterial werden Arzneimittel versehen, bei denen die Informationen in der Packungsbeilage allein als nicht ausreichend erachtet werden, um das Risiko bei der Anwendung zu minimieren. Das BfArM oder das PEI können den pU mit der Erstellung dieser ergänzenden Schulungsmaterialien für Ärzte, Apotheker und Patienten (z. B. Patientenpass zur Verlaufskontrolle, Patientenbroschüre) beauflagen mit dem Ziel, 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 beauflagte Schulungsmaterial kann auch auf den Internetseiten der jeweils zuständigen Bundesoberbehörde, d. h. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM (www.bfarm.de) bzw. Paul-Ehrlich-Institut, PEI, (www.pei.de) eingesehen werden.

Für die von uns bewerteten Wirkstoffe des Jahres 2017 Atezolizumab, Avelumab, Baricitinib, Cladribin, Dimethylfumarat, Sarilumab und Tofacitinib ist derartiges Schulungsmaterial jeweils für Fachkreise und Patienten verfügbar (AkdAE, 2019).

Quellen

AkdAE – 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: 25.04.2020.

BMJV – Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (2012). Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP266 Verordnung – GCP-V). GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBI. I S. 2081), die zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBI. S. 2192) geändert worden ist. https://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/GCP-V.pdfl, letzter Zugriff: 25.04.2020.

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 (2016). Pharmakologische Bewertung neuer Arzneimittel 2015. InVo - Information zu Verordnungen in der GKV. Westfalen-Lippe: Kassenärztliche Vereinigung Westfalen Lippe.

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

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: 25.04.2020.

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

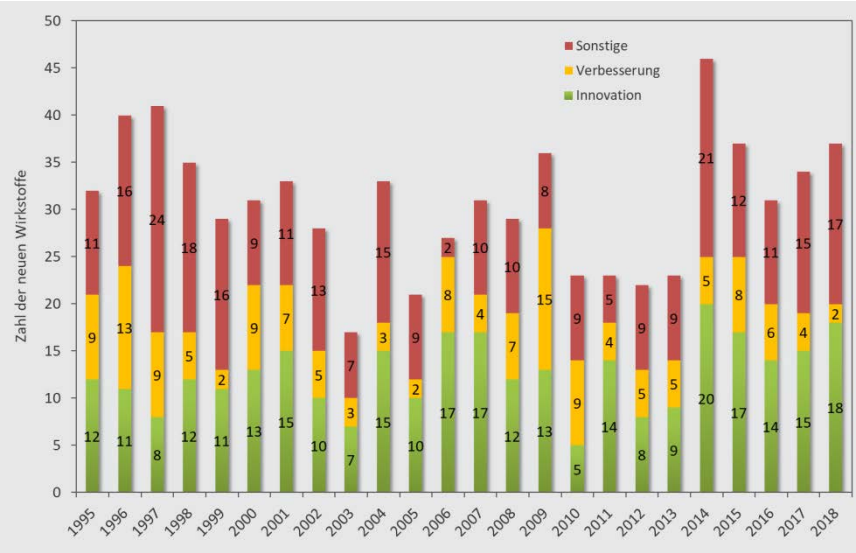
3 Neue Arzneimittel des Jahres 2017 – Übersicht

Im Jahr 2017 kamen in Deutschland insgesamt 45 neue nicht-generische Arzneimittel auf den Markt. Darunter befanden sich mit Chenodesoxycholsäure, Cladribin, Dimethylfumarat, Insulinaspart und Parathyroidhormon fünf bekannte Wirkstoffe, die bereits in der Vergangenheit eine Zulassung für andere Indikationen erhalten hatten. Weitere vier Arzneimittel entfielen auf bekannte Wirkstoffe in neuen Kombinationen, bei zwei Arzneimitteln handelte es sich um Impfstoffe. Dementsprechend gelangten im Verlauf des Jahres 2017 34 neuartige Wirkstoffe auf den deutschen Markt. Im Vergleich zum Vorjahr mit 31 neuen Wirkstoffen (Abb. 3.1) und zum Jahr 2015 mit 37 neuen Wirkstoffen liegt diese Anzahl genau dazwischen. Unter den 34 neuen Wirkstoffen befinden sich elf (32 %) *Orphan*-Arzneimittel. Mit zwei Ausnahmen (Landiolol, Nabilon) wurden alle neuen Wirkstoffe zentral durch die *European Medicines Agency* (EMA) zugelassen. Wie schon im Jahr 2016 stellen auch in 2017 die Onkologika mit zehn Wirkstoffen und damit fast 30 % die größte Indikationsgruppe der neu eingeführten Arzneimittel, darunter drei monoklonale Antikörper und vier orale Proteinkinaseinhibitoren. Acht weitere Arzneimittel werden zur Behandlung von autoimmun bzw. entzündlich bedingten Erkrankungen eingesetzt, darunter drei monoklonale Antikörper bei Psoriasis, ein monoklonaler Antikörper und zwei orale Medikamente bei Rheumatoider Arthritis, ein monoklonaler Antikörper bei atopischer Dermatitis und einer bei eosinophilem Asthma. Jeweils zwei der neuen Arzneimittel enthalten antivirale Wirkstoffe und rekombinante Gerinnungsfaktoren. 15 (44 %) der 34 neuen Wirkstoffe werden gentechnisch hergestellt, zehn davon sind monoklonale Antikörper. Neun Arzneimittel wurden im Rahmen eines beschleunigten Verfahrens zugelassen, neben sieben *Orphan*-Arzneimitteln auch die beiden neuen Hepatitis C-Kombinationspräparate.

Basierend auf der Methode von Fricke und Klaus bewerteten die Autoren des Arzneiverordnungs-Reports 2018 den Innovationsgrad der 34 neuen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen im Jahre 2017 (Schwabe et al., 2018). Sie vergaben insgesamt zwölfmal (35 %) ein „A“ ohne Doppelbewertung für innovative Wirkprinzipien mit therapeutischer Relevanz: für Avelumab zur Monotherapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms, Brodalumab und Guselkumab zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, Cenegermin bei neurotropher Keratitis, Cerliponase alfa zur Substitution bei neuronaler Ceroid-Lipofuszinose Typ 2, Dupilumab zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis bei Erwachsenen, das Antikörperkonjugat Inotuzumab Ozogamicin bei CD22-positiver B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie, Midostaurin bei akuter myeloischer Leukämie mit FLT3-Mutation, bestimmten Mastozytosen und Mastzellleukämien, das Antisense-Oligonukleotid Nusinersen bei 5q-assoziierter spinaler Muskelatro-

phie, Obeticholsäure bei primärer biliärer Cholangitis, Telotristatethyl bei Karzinoid-Syndrom-bedingter Diarrhö und Venetoclax bei chronischer lymphatischer Leukämie. Im Vergleich zum Vorjahr mit 13 von 31 neuen Wirkstoffen (42 %) erhielten also weniger Wirkstoffe die Bewertung „A“ (Schwabe et al., 2017). Wenn man die drei Wirkstoffe Baricitinib und Tofacitinib bei Rheumatoider Arthritis und Nabilon bei Chemotherapie-induziertem Erbrechen mit der Doppelbewertung „A/C“ als Arzneimittel mit neuartigem Wirkmechanismus, aber ohne Überlegenheit gegenüber bereits bekannten therapeutischen Alternativen, hinzuzieht, relativiert sich dieser Unterschied. Eine Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften (Bewertung „B“) sahen die Autoren bei den vier Wirkstoffen Atezolizumab, Ixazomib und Niraparib zur Behandlung verschiedener Tumore und bei Rolapitant zur Prophylaxe Chemotherapie-induzierten Erbrechens. Die übrigen 15 Wirkstoffe wurden von den Autoren als Analogpräparate mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Arzneimitteln (Bewertung „C“) eingestuft.

Abbildung 3.1: Markteinführung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen eingeteilt in innovative und verbesserte Wirkstoffe im Zeitraum 1995 – 2018



Eigene Darstellung nach Schwabe et al., 2019

Tabelle 3.1 gibt für die im Innovationsreport 2020 untersuchten Wirkstoffe einen Überblick über die Bewertungen gemäß Arzneiverordnungs-Report und die Bewer-

tungen 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.

Tabelle 3.1: Ausgewählte neue Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen des Jahres 2017 und deren Bewertungen in Standardwerken

Wirkstoff	Indikation	G-BA Nutzenbewertung	Fricke et al.	a-t atd	AMB-Bewertung	PZ-Bewertung
Alectinib	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	Anhaltspunkt für geringen ZN (1/3) Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren ZN (1/3) ZN nicht belegt (1/3)	C	Mittel der Wahl bei fortgeschr. NSCLC mit pos. Nachweis einer ALK-Translokation	keine	Schritt-innovation
Atezolizumab	Urothelkarzinom, NSCLC, ES-SCLC, Mammakarzinom	Anhaltspunkt für geringen ZN (2/10) Anhaltspunkt für beträchtl. ZN (1/10) Anhaltspunkt für nicht quantifizierb. ZN (1/10) ZN nicht belegt (6/10)	B[1]	keine	keine	Schritt-innovation
Avelumab	Merkelzell-karzinom, Nierenzellkarzinom	Anhaltspunkt für beträchtl. ZN (1/4) Nicht quantifizierbarer ZN (2/4) ZN nicht belegt (1/4)	A	keine	keine	Sprung-innovation
Baricitinib	Rheumatoide Arthritis	ZN nicht belegt (4/4)	A/C	Mittel der letzten Reserve	keine	Sprung-innovation
Brodalumab	Plaque-Psoriasis	Hinweis auf nicht quantifizierb. ZN (1/2) ZN nicht belegt (1/2)	A	umstrittenes Therapieprinzip	keine	Schritt-innovation
Cenegermin	Behandlung von mittelschwerer oder schwerer neurotropher Keratitis	ZN nicht quantifizierbar	A	keine	keine	Sprung-innovation
Cladribin	Multiple Sklerose	ZN nicht belegt (2/2)	keine	umstrittenes Therapieprinzip	keine	keine
Dimethyl-fumarat	Psoriasis vulgaris	ZN nicht belegt (2/2)	keine	Mittel der Reserve	keine	keine
Dupilumab	mittelschwere oder schwere Neurodermitis	Anhaltspunkt für einen nicht quant. ZN (1/2) Hinweis für einen beträchtl. ZN (1/2)	keine	Mittel der Reserve	keine	Sprung-innovation

Wirkstoff	Indikation	G-BA Nutzenbewertung	Fricke et al.	a-t atd	AMB-Bewertung	PZ-Bewertung
Etelcalcetid	sek. Hyperparathy-reoidismus	ZN nicht belegt (1/1)	C	keine	keine	Schritt-innovation
Glecaprevir/ Pibrentasvir	Chronische Hepatitis C	ZN nicht belegt (9/9)	C	Mittel der Reserve	keine	Schritt-innovation
Guselkumab	Plaque-Psoriasis	Hinweis auf beträchtl. ZN (1/2) Beleg für beträchtl. ZN (1/2)	A	Mittel der Reserve	keine	Schritt-innovation
Inotuzumab Ozogamicin	Akute lymphatische Leukämie	Geringes Ausmaß des ZN (1/1)	A	keine	keine	Sprung-innovation
Ixazomib	Multiples Myelom	Nicht quantifizierba-rer ZN (1/1)	B	Variante ohne be-sonderen Stellenwert	keine	Schritt-innovation
Ixekizumab	Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis	Hinweis auf einen beträchtl. ZN (1/5) Hinweis auf einen geringen ZN (1/5) Anhaltspkt. für einen geringen ZN (1/5) ZN nicht belegt (2/5)	C	Mittel der Reserve	keine	Analog-präparat
Lonoctocog alfa	Hämophilie A	ZN nicht belegt (1/1)	C	keine	keine	Analog-präparat
Meningo-kokken-gruppe-B-Impfstoff	Meningokokken-Impfstoff	keine NBW	C	größerer Erprobungs-grad spricht derzeit für Bexsero	keine	keine
Midostaurin	Akute myeloische Leukämie, systemi-sche Mastozytose	Beträchtl. ZN (1/2) Nicht quantifizierb. ZN (1/2)	A	keine	keine	Sprung-innovation
Nabilon	Chemotherapiebe-dingte Emesis und Nausea	keine NBW	A/C	Mittel der ferneren Reserve	keine	Analog-präparat
Niraparib	Karzinom der Ovarien oder der Tuben, primäre Peritonealkarzinose	ZN nicht belegt (1/1)	B	umstrit-tenes Therapie-prinzip	keine	Schritt-innovation
Nonacog beta pegol	Hämophilie B	ZN nicht belegt (1/1)	C	keine	keine	Analog-präparat
Nusinersen	Spinale Mus-kelatrophie	Erhebl. ZN (1/4) Beträchtl. ZN (1/4) Nicht quantifizierb. ZN (2/4)	A	keine	keine	Sprung-innovation
Obeticholsäure	Primäre biliäre Cholangitis	ZN nicht quantifizier-bar (1/1)	A	umstrit-tenes Therapie-prinzip	keine	Sprung-innovation
Reslizumab	Add-on schweres eosinophiles Asthma	ZN nicht belegt (1/2) Anhaltspunkt für einen geringen ZN (1/2)	C	Variante ohne be-sonderen Stellenwert	keine	Analog-präparat

Wirkstoff	Indikation	G-BA Nutzenbewertung	Fricke et al.	a-t atd	AMB-Bewertung	PZ-Bewertung
Ribociclib	HR-positives, HER2-negatives fortgeschrittenes Mammakarzinom	ZN nicht belegt (16/16)	C	umstrittenes Therapieprinzip	keine	Analogpräparat
Rolapitant	Prävention von Chemotherapie-induziertem Erbrechen	ZN nicht belegt (2/2)	B	keine	keine	Schrittinnovation
Sarilumab	Rheumatoide Arthritis	Anhaltspunkt für einen beträchtl. ZN (1/4) ZN nicht belegt (3/4)	B	keine Anwendungsnische bei RA	keine	Analogpräparat
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir	Chronische Hepatitis C	ZN nicht belegt (6/6)	C	Mittel der Reserve	keine	Schrittinnovation
Tivozanib	Nierenzellkarzinom	ZN nicht belegt (3/3)	C	umstrittenes Therapieprinzip	keine	Analogpräparat
Tofacitinib	Rheumatoide Arthritis	Anhaltspunkt für geringen ZN (1/8) ZN nicht belegt (7/8)	A/C	Mittel der letzten Reserve	keine	Sprunginnovation
Venetoclax	Chronische lymphatische Leukämie	ZN nicht belegt (4/5) Hinweis für einen geringen ZN (1/5)	A	Mittel der Reserve	In der Erstlinientherapie derzeit nicht sicher beurteilbar; sehr teuer	Sprunginnovation

[1] Für das Anwendungsgebiet UC

NBW=Nutzenbewertung, a-t=arznei-telegramm, atd=Arzneimitteldatenbank, AMB=Der Arzneimittelbrief, PZ=Pharmazeutische Zeitung, ZN=Zusatznutzen, Quotient (x/y)=(Anzahl Subgruppen mit entsprechender Bewertung/Gesamtzahl bewerteter Subgruppen)

Die Pharmazeutische Zeitung (PZ) bewertete 33 der 34 neuen Wirkstoffe des Jahres 2017. Als Sprunginnovation wurden vorläufig elf Wirkstoffe (Avelumab, Baricitinib, Cenergermin, Cerliponase alfa, Dupilumab, Inotuzumab Ozogamicin, Midostaurin, Nusinersen, Obeticholsäure, Tofacitinib und Venetoclax) eingestuft. Als Schrittinnovation wurden dreizehn Arzneistoffe deklariert (Alectinib, Atezolizumab, Brodalumab, Etelcalcetid, Follitropin delta, Guselkumab, Ixazomib, Landiolol, Niraparib, Rolapitant, Telotristatethyl und die antiviralen fixen Kombinationen Glecaprevir/Pibrentasvir und Voxilaprevir/Velpatasvir/Sofosbuvir). Die verbleibenden Wirkstoffe Ixekizumab, Nabilon, Reslizumab, Ribociclib, Sarilumab und Tivozanib, die antibiotische Fixkombination Avibactam/Ceftazidim sowie die rekombinanten Gerinnungsfaktoren Lonoctocog alfa und Nonacog beta pegol wurden als Analogpräparate gewertet (PZ, 2017).

Eine Bewertung allein anhand der Nutzen-Schaden-Relation und des daraus folgenden therapeutischen Stellenwerts trifft das arznei-telegramm (a-t) bzw. die

zugehörige Arzneimitteldatenbank (atd). Von den 19 bewerteten Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen wurde nur Alectinib als „Mittel der Wahl“ beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom mit positivem Nachweis einer ALK-Translokation eingestuft. In die Kategorie „Mittel der Reserve“ ordnet das a-t die Wirkstoffe Baricitinib, Dupilumab, Guselkumab, Ixekizumab, Nabilon, Tofacitinib, Venetoclax sowie die Virustatikakombinationen Glecaprevir/Pibrentasvir und Voxilaprevir/Velpatasvir/Sofosbuvir ein. „Varianten ohne besonderen Stellenwert“ sind für das a-t Ixazomib und Reslizumab. Bezlotoxumab, Brodalumab, Niraparib, Obeticholsäure, Ribociclib, Telotristatethyl und Tivozanib beurteilen die Autoren als „umstrittenes Therapieprinzip“, für Sarilumab bei Rheumatoider Arthritis sehen sie „keine Anwendungsnische“ (a-t, 2020).

Die Zeitschrift „Der Arzneimittelbrief – Unabhängige Arzneimittelinformation“ (AMB) bewertet bisher ausschließlich den neuen Wirkstoff Venetoclax. Dieser wurde in der Erstlinientherapie der chronisch lymphatischen Leukämie der B-Zellreihe (B-CLL) hinsichtlich Sicherheit, Wirksamkeit und Überlegenheit gegenüber Therapiealternativen aufgrund zu kurzer Nachbeobachtungsdauer und fehlender aussagekräftiger Ergebnisse in den Studien als nicht sicher beurteilbar eingestuft. Eine Beurteilung der Kosten erfolgte mit der Bewertung „sehr teuer“ (Ludwig & Schuler, 2020).

Der Umsatz der neuen Arzneimittel des Jahres 2017 lag in der untersuchten Population der TK-Versicherten im Jahr 2018 bei rund 178,5 Mio. €. Verglichen mit dem Vorjahr (167 Mio. € Ausgaben im Jahr 2017 für die neuen Arzneimittel des Jahres 2016) waren die Ausgaben der TK für die neuen Arzneimittel um fast 7 % höher. Die Menge der verordneten Packungen lag mit 58,2 Tausend dagegen nur bei rund 45 % der Packungsmenge des Vorjahres (n = 128,5 Tsd. für das Jahr 2017). Daraus ergibt sich in 2018 ein durchschnittlicher Preis pro Packung von 3.066 € im Vergleich zu 1.298 € im Vorjahr. Dieser eklatante Anstieg um das 2,4fache ist vor allem dem Arzneimittel Nusinersen zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie mit einem Preis von rund 100.000 € pro Packung geschuldet, das mit lediglich 590 verordneten Packungen, aber einem Umsatz von 61,3 Mio. € den Rang 1 der Top-Liste nach Bruttoumsatz in 2018 einnimmt. Die Wirkstoffkombination Glecaprevir/Pibrentasvir zur Therapie der chronischen Hepatitis C folgt auf Platz 2 mit nur 25 % des Umsatzes von Nusinersen, 941 Verordnungen und einem Preis pro Packung von immerhin 16.373 € (Tabelle 3.2).

Das im Jahr 2018 am häufigsten verschriebene neue Arzneimittel war mit Trumenba® zum Schutz vor Meningokokken der Serogruppe B mit 22,7 Tsd. Packungen ein Impfstoff wie im Vorjahr der Ranglistenanführer Gardasil® 9 zur Prophylaxe von Humanen Papillomaviren (HPV) mit 50,8 Tsd. verordneten Packungen. Weit abge-

schlagen folgen auf Rang 2 mit 8,1 Tsd. Packungen der schon länger bekannte, aber neu zur Therapie der Plaque-Psoriasis eingeführte Arzneistoff Dimethylfumarat und auf Rang 3 mit 3,5 Tsd. Packungen Baricitinib zur Therapie der rheumatoiden Arthritis (Tabelle 3.3).

Insgesamt erhielten im Jahr 2018 22.806 TK-Versicherte ein Arzneimittel, das im Laufe des Jahres 2017 eingeführt worden war (Tabelle 3.4). Diese Anzahl sank im Vergleich zum Vorjahr auf unter 50 % ab: 2017 bekamen noch 48.075 TK-Versicherte ein 2016 neu zugelassenes Arzneimittel verordnet. Bei Betrachtung der o.g. Ranglistenanführer wird deutlich, dass unter den 22.806 TK-Versicherten im Jahr 2018 14.211 Personen mit mindestens einer Verordnung des neuen Meningokokken-B-Impfstoffs des Jahres 2017 waren, wohingehen 34.344 der 48.075 Versicherten im Jahr 2017 mindestens eine Verordnung des HPV-Impfstoffs aus dem Jahr 2016 erhielten. Das entspricht einer Prävalenz von 139,6 je 100.000 Versicherten bezogen auf den Meningokokken-B-Impfstoff und 345,8 je 100.000 Versicherten des HPV-Impfstoffs.

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 2018 mindestens eine Neueinführung des Jahres 2017 erhielten, in Relation zur Gesamtzahl der TK-Versicherten (je 1.000 Versicherte) des jeweiligen Bundeslandes wieder. Die höchsten Anteile fanden sich in Brandenburg, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen und Schleswig-Holstein (zwischen 2,77 und 4,12 Promille), der niedrigste Anteil in Bayern (1,88 Promille). Im Vorjahr zeigte sich ein anderes Bild mit breiterer Streuung: In Sachsen-Anhalt, Hessen, Niedersachsen, Baden-Württemberg und Rheinland-Pfalz waren die Verordnungsprävalenzen besonders hoch (zwischen 7,23 und 8,57 Promille), während Bremen (1,49 Promille) die niedrigste Verordnungsprävalenz aufwies. 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 nur drei Arzneimitteln lag die Verordnungsprävalenz bei über zehn je 100.000 TK-Versicherte. Dies waren der Meningokokkengruppe-B-Impfstoff (139,6), Dimethylfumarat (22,7) und Baricitinib (11,9). Im Mittel waren TK-Versicherte mit der Verordnung eines neuen Arzneimittels 24,6 Jahre alt (Vorjahresinnovationen: 27,2 Jahre) und etwa zu gleichen Teilen männlich und weiblich. Das niedrige Durchschnittsalter ist, wie im Vorjahr durch den HPV-Impfstoff, vor allem mit der großen jungen Population bei der Meningokokken-B-Impfung begründbar (Tabelle 3.4).

Tabelle 3.2: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2017 nach Bruttoumsatz im Jahr 2018 (TK und GKV)

Rang	Wirkstoff (Handelsname)	Techniker Krankenkasse			GKV gesamt*	
		Umsatz 2018 [in Tsd. €]	Umsatz-änd. zum Vorjahr	Verordnete Packg. 2018 [in Tsd.]	Umsatz 2018 [in Tsd. €]	Absatz 2018 [in Tsd.]
1	Nusinersen (Spinraza®)	61.309,7	+174 %	0,6	11.665,3	0,1
2	Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®)	15.406,8	+125 %	0,9	186.747,6	11,4
3	Baricitinib (Olumiant®)	12.563,3	+199 %	3,5	100.316,2	27,6
4	Dupilumab (Dupixent®)	10.504,5	+5.494 %	2,7	53.724,9	13,6
5	Niraparib (Zejula®)	7.870,6	+4.780 %	0,8	46.910,7	4,7
6	Tofacitinib (Xeljanz®)	7.370,1	+431 %	2,6	61.554,4	21,5
7	Cladribin (Mavenclad®)	6.598,4	+520 %	0,6	42.822,8	4,2
8	Ixekizumab (Taltz®)	6.381,1	+156 %	1,6	45.647,8	11,3
9	Atezolizumab (Tecentriq®)	6.029,2	+1.031 %	1,0	1.824,7	0,3
10	Alectinib (Alecensa®)	5.109,4	+270 %	0,6	34.800,8	4,3
11	Guselkumab (Tremfya®)	4.917,5	+8.521 %	1,2	38.894,5	9,4
12	Lonoctocog alfa (Afstyla®)	4.719,9	+177 %	2,9	3.217,7	1,6
13	Midostaurin (Rydapt®)	4.329,6	+736 %	0,2	23.774,1	1,2
14	Ribociclib (Kisqali®)	4.328,3	+936 %	0,8	36.104,8	6,2
15	Dimethylfumarat (Skilarence®)	2.545,4	+899 %	8,1	17.340,0	57,0
16	Venetoclax (Venclyxto®)	2.496,6	+99 %	0,9	15.323,3	4,7
17	Meningokokkengruppe-B-Impfstoff (Trumenba®)	2.457,6	+62 %	22,7	3.336,3	28,6
18	Brodalumab (Kyntheum®)	2.370,6	+1.012 %	0,6	18.276,6	5,1
19	Voxilaprevir/Velpatasvir/ Sofosbuvir (Vosevi®)	1.874,4	-2 %	0,1	20.396,1	1,0
20	Sarilumab (Kevzara®)	1.843,5	+1.498 %	0,5	13.313,0	3,9
21	Ixazomib (Ninlaro®)	1.806,9	+5 %	0,3	13.869,9	2,2
22	Obeticholsäure (Ocaliva®)	1.518,9	+56%	0,2	11.321,1	1,7

Rang	Wirkstoff (Handelsname)	Techniker Krankenkasse			GKV gesamt*	
		Umsatz 2018 [in Tsd. €]	Umsatz-änd. zum Vorjahr	Verordnete Packg. 2018 [in Tsd.]	Umsatz 2018 [in Tsd. €]	Absatz 2018 [in Tsd.]
23	Avelumab (Bavencio®)	1.286,3	+566 %	1,1	380,7	0,3
24	Etelcalcetid (Parsabiv®)	916,7	+571 %	1,8	12.769,9	25,7
25	Inotuzumab Ozogamicin (Besponsa®)	622,1	+16 %	0,0		
26	Reslizumab (Cinqaero®)	407,8	-6 %	0,9	2.655,6	5,7
27	Tivozanib (Fotivda®)	267,8		0,1	2.231,7	0,5
28	Cenegermin (Oxervate®)	237,3	+950 %	0,1	1.239,2	0,5
29	Nonacog beta pegol (Refixia®)	218,1		0,1	534,7	0,1
30	Nabilon (Canemes®)	77,5	+6 %	0,2	611,4	1,3
31	Rolapitant (Varuby®)	51,8	+317 %	0,6	380,4	4,6
1-31	**Gesamt**	**178.437,7**	**+238 %**	**58,2**	**821.986,1**	**260,2**

*GKV-Zahlen sind nicht vollständig abbildbar

Tabelle 3.3: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2017 – nach Anzahl verordneter Packungen im Jahr 2018 (TK und GKV)

Rang	Wirkstoff (Handelsname)	Techniker Krankenkasse			GKV gesamt*	
		Verordnete Packg. 2018 [in Tsd.]	Packg. Änderung zum Vorjahr	Umsatz 2018 [in Tsd. €]	Absatz 2018 [in Tsd.]	Umsatz 2018 [in Tsd. €]
1	Meningokokkengruppe-B-Impfstoff (Trumenba®)	22,7	+62 %	2.457,6	28,6	3.336,3
2	Dimethylfumarat (Skilarence®)	8,1	+829 %	2.545,4	57,0	17.340,0
3	Baricitinib (Olumiant®)	3,5	+170 %	12.563,3	27,6	100.316,2
4	Lonoctocog alfa (Afstyla®)	2,9	+163 %	4.719,9	1,6	3.217,7
5	Dupilumab (Dupixent®)	2,7	+4.065 %	10.504,5	13,6	53.724,9
6	Tofacitinib (Xeljanz®)	2,6	+298 %	7.370,1	21,5	61.554,4
7	Etelcalcetid (Parsabiv®)	1,8	+529 %	916,7	25,7	12.769,9
8	Ixekizumab (Taltz®)	1,6	+235 %	6.381,1	11,3	45.647,8

Rang	Wirkstoff (Handelsname)	Techniker Krankenkasse			GKV gesamt*	
		Verordnete Packg. 2018 [in Tsd.]	Packg. Änderung zum Vorjahr	Umsatz 2018 [in Tsd. €]	Absatz 2018 [in Tsd.]	Umsatz 2018 [in Tsd. €]
9	Guselkumab (Tremfya®)	1,2	+9.131 %	4.917,5	9,4	38.894,5
10	Avelumab (Bavencio®)	1,1	+566 %	1.286,3	0,3	380,7
11	Atezolizumab (Tecentriq®)	1,0	+1.074 %	6.029,2	0,3	1.824,7
12	Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®)	0,9	+140 %	15.406,8	11,4	186.747,6
13	Reslizumab (Cinqaero®)	0,9	+15 %	407,8	5,7	2.655,6
14	Venetoclax (Venclyxto®)	0,9	+138 %	2.496,6	4,7	15.323,3
15	Niraparib (Zejula®)	0,8	+5.027 %	7.870,6	4,7	46.910,7
16	Ribociclib (Kisqali®)	0,8	+857 %	4.328,3	6,2	36.104,8
17	Rolapitant (Varuby®)	0,6	+365 %	51,8	4,6	380,4
18	Cladribin (Mavenclad®)	0,6	+512 %	6.598,4	4,2	42.822,8
19	Alectinib (Alecensa®)	0,6	+290 %	5.109,4	4,3	34.800,8
20	Brodalumab (Kyntheum®)	0,6	+566 %	2.370,6	5,1	18.276,6
21	Nusinersen (Spinraza®)	0,6	+189 %	61.309,7	0,1	11.665,3
22	Sarilumab (Kevzara®)	0,5	+1.327 %	1.843,5	3,9	13.313,0
23	Ixazomib (Ninlaro®)	0,3	+45 %	1.806,9	2,2	13.869,9
24	Obeticholsäure (Ocaliva®)	0,2	+24 %	1.518,9	1,7	11.321,1
25	Midostaurin (Rydapt®)	0,2	+771 %	4.329,6	1,2	23.774,1
26	Nabilon (Canemes®)	0,2	+6 %	77,5	1,3	611,4
27	Nonacog beta pegol (Refixia®)	0,1		218,1	0,1	534,7
28	Cenegermin (Oxervate®)	0,1	+1.000 %	237,3	0,5	1.239,2
29	Voxilaprevir/Velpatas-vir/Sofosbuvir (Vosevi®)	0,1	+2 %	1.874,4	1,0	20.396,1
30	Tivozanib (Fotivda®)	0,1		267,8	0,5	2.231,7
31	Inotuzumab Ozogamicin (Besponsa®)	0,0	+31 %	622,1	**	**
1-31	**Gesamt**	**58,2**	**+164 %**	**178.437,7**	**260,2**	**821.986,1**

*GKV-Zahlen sind nicht vollständig abbildbar

** Werte unterhalb der Darstellungsgrenze

Abbildung 3.2: Verordnungsprävalenz neuer Wirkstoffe des Jahres 2017 in Promille nach Bundesländern (Verordnungen im Jahr 2018), TK-Versicherte

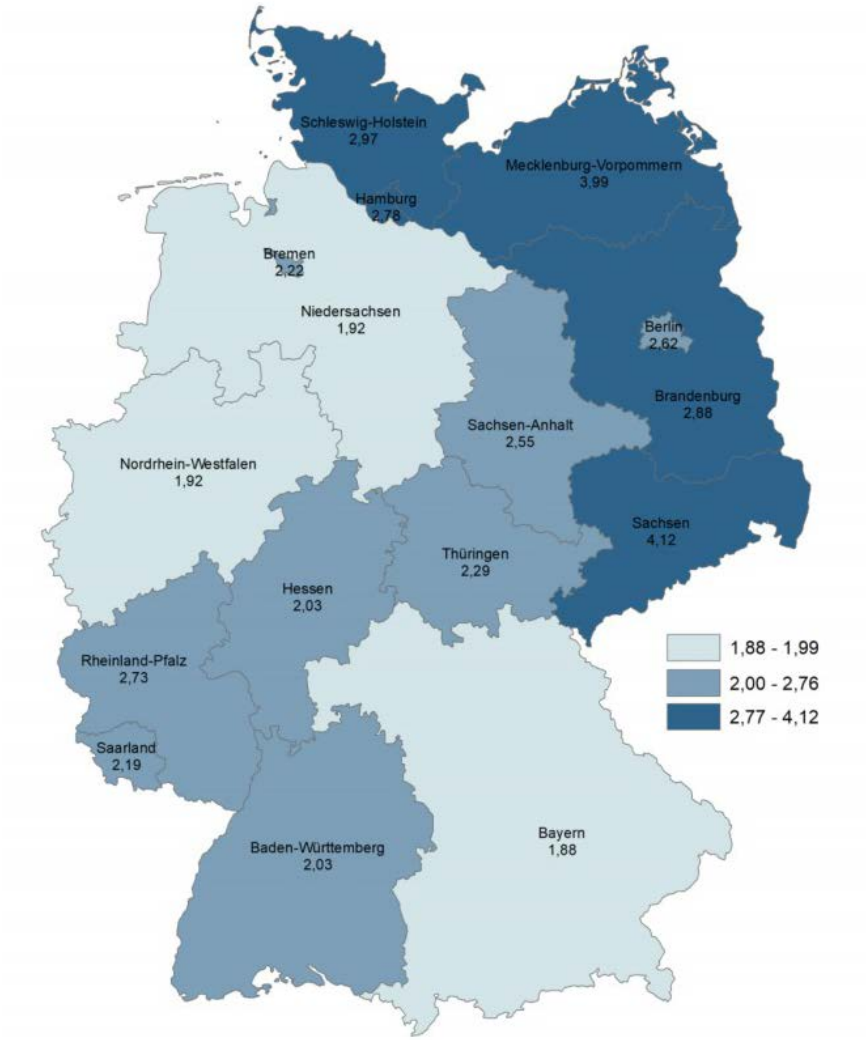


Tabelle 3.4: Anzahl, Alter und Geschlecht der Versicherten mit mindestens einer Verordnung der neuen Wirkstoffe des Jahres 2017 (Daten aus dem Jahr 2018)

Wirkstoff	Anzahl Versicherte	Prävalenz je 100.000 Versicherte	Alter Mittelwert	Anteil weiblich
Alectinib	102	1,0	58,1	43,14 %
Atezolizumab	214	2,1	66,2	36,92 %
Avelumab	27	0,3	74,7	22,22 %
Baricitinib	1.213	11,9	57,8	78,07 %
Brodalumab	195	1,9	48,5	30,26 %
Cenegermin	10	0,1	50,5	30,00 %
Cladribin	196	1,9	40,7	69,90 %
Dimethylfumarat	2.315	22,7	47,4	40,86 %
Dupilumab	697	6,8	44,4	40,75 %
Etelcalcetid	257	2,5	60,8	36,96 %
Glecaprevir/ Pibrentasvir	483	4,7	49,0	38,30 %
Guselkumab	335	3,3	48,9	37,61 %
Inotuzumab Ozogami-cin	8	0,1	44,8	25,00 %
Ixazomib	61	0,6	66,9	37,70 %
Ixekizumab	481	4,7	48,4	40,54 %
Lonoctocog alfa	22	0,2	32,4	0,00 %
Meningokokken-B-Impfstoff	14.211	139,6	8,4	49,43 %
Midostaurin	28	0,3	65,5	35,71 %
Nabilon	55	0,5	58,3	50,91 %
Niraparib	189	1,9	63,3	100,00 %
Nonacog beta pegol	2	0,0	32,0	0,00 %
Nusinersen	152	1,5	16,4	43,42 %
Obeticholsäure	57	0,6	53,3	91,23 %
Reslizumab	40	0,4	56,6	47,50 %

Wirkstoff	Anzahl Versicherte	Prävalenz je 100.000 Versicherte	Alter Mittelwert	Anteil weiblich
Ribociclib	144	1,4	62,6	97,92 %
Rolapitant	193	1,9	55,6	80,31 %
Sarilumab	208	2,0	54,5	79,81 %
Tivozanib	18	0,2	70,5	27,78 %
Tofacitinib	1.006	9,9	54,8	70,18 %
Venetoclax	97	1,0	68,7	29,90%
Voxilaprevir/Velpa-tasvir/Sofosbuvir	36	0,4	53,6	19,44 %
Gesamt	**23.052**	**224,1**	**24,6**	**50,73 %**

*) Mehrfachzählung von Versicherten mit Verordnung in 2018 (Einfachzählung: n = 22.806 in 2018)

Quellen

a-t – arznei-telegramm (2020). https://www.arznei-telegramm.de/db/01pin.php3, letzter Zugriff: 12.06.20.

Ludwig W-D & Schuler J (2020). AMB – Der Arzneimittelbrief. Berlin. Westkreuz-Verlag.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2020). Arzneistoffe Jahrgang 2017. https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/arzneistoff-jahrgang/jahr/2017/, letzter Zugriff: 12.06.2020.

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

Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (2018). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin: Springer.

4 Bewertungen der neuen Wirkstoffe

4.1 Alectinib

Handelsname: Alecensa®	**Pharmazeutischer Unternehmer:**
Indikation: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	**Roche**
ATC-Code: L01XE36	**Markteinführung: Mai 2017**
Darreichungsform: Hartkapseln	**DDD: 1,2 g** ▼

Bewertung

Alecensa® wurde im Februar 2017 zentralisiert in Europa zugelassen zur Monotherapie des Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden (EMA, 2016).

Die initiale Zulassung von Alectinib war eine sog. 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 erteilt, da Alectinib zur Behandlung einer lebensbedrohlichen Krankheit bestimmt ist. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis wurde als positiv eingestuft, insbesondere aufgrund der mit Alectinib in den Zulassungsstudien erzielten Gesamtansprechrate von 51 bis 52 % bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem ALK-positiven NSCLC, die bereits mit Crizotinib vorbehandelt wurden, und des akzeptablen Sicherheitsprofils. Beauflagt wurde die Vorlage der Daten aus der bereits laufenden Phase-III-Studie ALEX, in der Alectinib mit Crizotinib als *First-Line*-Therapie bei Patienten mit NSCLC verglichen wird (EMA, 2016).

Im Dezember 2017 erfolgte die Zulassungserweiterung von Alectinib als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten (EMA, 2017). Gleichzeitig wurde die bedingte Zulassung in eine reguläre Marktzulassung (*Full Marketing Authorisation*) umgewandelt (EC, 2017).

Die Markteinführung von Alecensa® in Deutschland erfolgte im Mai 2017 (Lauer-Fischer, 2020). Das Arzneimittel ist als Hartkapseln verfügbar und wird oral in der Dosierung 600 mg (vier Kapseln à 150 mg) zweimal täglich zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen (Fachinformation Alecensa®, 2018).

Alectinib ist ein ATP-kompetitiver, hochselektiver Inhibitor der Tyrosinkinase ALK. Die ALK gehört zu den Rezeptortyrosinkinasen, die am Wachstum von Zellen beteiligt sind. Das EML4-ALK-Fusionsonkogen, das durch eine Inversion im Chromosom

2 und die Fusion zwischen dem *Echinoderm-Microtubule-associated-protein–Like-4*-(EML4)-Gen und dem ALK-Gen entsteht, bedingt die dauerhafte Expression einer chimären Tyrosinkinase mit einer erhöhten katalytischen Kinaseaktivität, Signaltransduktionsaktivität und onkogener Aktivität. Dieses Fusionsonkogen kommt bei etwa 3 bis 7 % der NSCLC-Patienten vor, wobei junges Alter, Nichtraucher/Wenigraucher und Adenokarzinome mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für diese Mutation assoziiert sind (Gainor et al., 2013; Soda et al., 2012). Alectinib bindet an die ATP-Bindungsstelle der ALK und verhindert die Bindung von ATP. Dadurch wird die zelluläre Phosphorylierung von ALK gehemmt, wodurch es zu einer Blockade der nachgeschalteten Signalwege und damit zu einer Hemmung der Proliferation ALK-positiver Tumorzellen kommt. Alectinib weist eine hohe inhibitorische Aktivität gegen Crizotinib-induzierte Mutationen auf und zudem – im Gegensatz zu Crizotinib – eine hohe ZNS-Penetration, da es kein Substrat des Effluxtransporters P-Glykoprotein an der Bluthirnschranke ist und daher nicht aktiv aus dem Zentralnervensystem heraus transportiert wird. Dies erklärt möglicherweise die Wirksamkeit von Alectinib gegen Hirnmetastasen (PZ, 2019; Fricke et al., 2018).

Die initiale Zulassung von Alectinib beruhte auf zwei multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-I/II-Studien: NP28761 (NCT01871805; Sponsor: Hoffmann-La Roche) und NP28673 (NCT01801111, Sponsor: Hoffmann-La Roche). In beiden Studien wurden erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC eingeschlossen, die eine Krankheitsprogression unter Crizotinib hatten. Die Patienten erhielten zweimal täglich 600 mg Alectinib in Zyklen á 21 Tage bis zur Krankheitsprogression, zum Tod oder Studienabbruch aus einem anderen Grund.

Primärer Endpunkt der Studien 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), die Krankheitskontrollrate (*Disease Control Rate*, DCR) sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Sicherheit von Alectinib. Erhoben wurden auch die ZNS-Ansprechrate (*CNS Overall Response Rate,* CORR), ZNS-Dauer des Ansprechens (*CNS Duration of Response,* CDOR) sowie ZNS-Progressionsrate (*CNS Progression Rate,* CPR) (Shaw et al., 2016; Gadgeel et al., 2016; Ou et al., 2016).

In die Studie NP28761 wurden 87 Patienten in 26 Zentren in den USA und Kanada eingeschlossen. Das mediane Alter der Patienten betrug 54 Jahre, 45 % waren männlich und zu 84 % kaukasischer Abstammung. Von den 87 Patienten hatten 64 (74 %) zusätzlich zu Crizotinib eine vorherige Chemotherapie erhalten, 52 Patien-

ten (60 %) hatten zum Studienbeginn ZNS-Metastasen, 34 (65 %) von ihnen hatten zuvor eine Bestrahlung erhalten (Shaw et al., 2016).

Zum Zeitpunkt des für die Zulassung vorgelegten Datenschnitts (22.01.2016) wurde der primäre Endpunkt ORR von 67 (52,2 %) Patienten erreicht (95 % Konfidenzintervall (KI) [39,7; 64,6]). Die mediane DOR betrug 14,9 Monate (95 % KI [6,9; n.e.]), das mediane OS betrug 22,7 Monate (95 % KI [17,2; n.e.]). Das mediane PFS betrug 8,2 Monate (95 % KI [6,3; 12,6]) (EMA, 2016). Bei Patienten mit messbaren ZNS-Läsionen (n = 16) betrug die CORR 75 % (95 % KI [47,6; 92,7]) und die mediane CDOR 11,1 Monate.

Schwere UAE vom Grad ≥ 3 CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) traten bei 36 (41,4 %) der Patienten auf, schwerwiegende UAE (*Serious Adverse Events*) bei 15 (17,2 %). Ein Therapieabbruch aufgrund von UAE wurde für zwei Patienten (2,3 %) und aufgrund von schwerwiegenden UAE für einen Patienten (1,1 %) berichtet, Tod aufgrund von UAE für zwei Patienten (2,3 %).

In die Studie NP28673 wurden 138 Patienten an 56 Zentren in 16 Ländern eingeschlossen. Das mediane Alter der Patienten betrug 52 Jahre, 44 % waren männlich. Die Patienten hatten zuvor im Median vier Therapien (Min-Max: 1-9) erhalten. Die Mehrheit der Patienten (61 %) hatte zu Studienbeginn ZNS-Metastasen, 42 % von ihnen messbare ZNS-Metastasen. 73 % (61 von 84) der Patienten hatten zuvor eine Bestrahlung erhalten (Ou et al., 2016).

Zum Zeitpunkt des für die Zulassung vorgelegten Datenschnitts (01.02.2016) wurde der primäre Endpunkt ORR von 62 (50,8 %) Patienten erreicht (95 % KI [41,6; 59,9]). Die mediane DOR betrug 15,2 Monate (95 % KI [11,2; 24,9]), das mediane OS betrug 26 Monate (95 % KI [21,5; n. e.]). Das mediane PFS betrug 8,9 Monate (95 % KI [5,6; 12,8]) (EMA, 2016). Bei Patienten mit messbaren ZNS-Läsionen (n = 34) betrug die CORR 58,8 % (95 % KI [40,7; 75,4]) und die mediane CDOR 11,1 Monate.

Schwere UAE (Grad ≥ 3 CTCAE) traten bei 55 (39,9 %) der Patienten auf, schwerwiegende UAE bei 31 (22,5 %). Ein Therapieabbruch aufgrund von UAE wurde für 12 Patienten (8,7 %) sowie für 8 Patienten (5,8 %) aufgrund von schwerwiegenden UAE berichtet, Tod aufgrund von UAE für fünf (3,6 %) Patienten.

Die häufigsten UAE in der *gepoolten* Auswertung beider Zulassungsstudien waren Obstipation (36 % der Patienten), Ödeme (34 %), Myalgien (31 %), Übelkeit (22 %), Ausschlag (20 %), Diarrhö (18 %), erhöhtes Bilirubin (17 %), erhöhte Lebertransaminasen (16 %), Anämie (15 %), Erbrechen (13 %), erhöhte Kreatinkinase (13 %), Sehstörungen (12 %) und Bradykardie (8 %). Die häufigsten schweren UAE (Grad ≥

3 CTCAE) waren erhöhtes Bilirubin und erhöhte Lebertransaminasen (je 3 %) sowie erhöhte Kreatinkinase (4 %) und Anämie (2 %) (EMA, 2016).

Für die Zulassungserweiterung im Jahr 2017 reichte der pU die noch laufende, offene, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie ALEX ein (NCT02075840, Sponsor: Hoffmann-La Roche). Eingeschlossen wurden 303 systemisch nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem (Stadium IIIB/IV) ALK-positivem NSCLC, die entweder 2 x täglich 600 mg Alectinib (n = 152) oder 2 x täglich 250 mg Crizotinib (n = 151) bekommen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-PS (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) (0/1 vs. 2), Ethnie (Asiaten vs. Nicht-Asiaten) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein) (Peters et al., 2017).

Das mediane Alter der Patienten betrug 54 Jahre im Crizotinib-Arm bzw. 56 Jahre im Alectinib-Arm, 42 % bzw. 45 % waren männlich. Bei Studienbeginn wiesen 38 % der Patienten im Crizotinib-Arm sowie 42 % im Alectinib-Arm Hirnmetastasen auf. Die Studie bestand aus einer Screeningphase, einer Behandlungsphase, einer optionalen Postprogressphase für Patienten mit isoliertem asymptomatischem ZNS-Progress und einer Postbehandlungsphase nach Behandlungsende. Primärer Endpunkt war das PFS (bewertet durch den Prüfarzt), als sekundäre Endpunkte wurden u. a. das PFS (bewertet durch ein unabhängiges Review-Komitee; *Independent Review Committee*, IRC), ORR, DOR, Zeit bis zur ZNS-Progression und OS erfasst. Bei den Patienten mit ZNS-Metastasen zum Studienbeginn wurden auch CORR, CDOR sowie die CPR erhoben (Peters et al., 2017).

Die Patienten wurden in beiden Armen bis zum radiologisch dokumentierten Krankheitsprogress, zum Auftreten nicht tolerabler Toxizität, zur Rücknahme der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme oder zum Tod behandelt. Nach radiologisch dokumentiertem, isoliertem asymptomatischem ZNS-Progress konnten die Patienten eine lokale Metastasenbehandlung erhalten, danach wurde die Behandlung im jeweiligen Studienarm bis zum Auftreten eines symptomatischen oder systemischen Krankheitsprogresses fortgeführt. Ein c*rossover* war nicht erlaubt. Patienten aus dem Crizotinib-Arm konnten nach Progression Alectinib erhalten, falls es in ihrem Land bereits zugelassen war (Peters et al., 2017).

Der pU reichte für die Zulassung die primäre Analyse nach 164 Progressionsereignissen (Datenschnitt: 09.02.2017) ein. Zu diesem Zeitpunkt betrug das mediane PFS (bewertet durch den Prüfarzt) 11,1 Monate (95 % KI [9,1; 13,1]) im Crizotinib-Arm und war im Alectinib-Arm noch nicht erreicht. Das mediane PFS (bewertet durch IRC) betrug 10,4 Monate (95 % KI [7,7; 14,6]) im Crizotinib-Arm und 25,7 Monate (95 % KI [19,9; n.e]) im Alectinib-Arm. Die ZNS-Progressionsrate war im Alectinib-Arm niedriger als im Crizotinib-Arm (12 % versus 45 %; *Hazard Ratio* (HR)

0,16; 95 % KI [0,10; 0,28]; p < 0,0001), wobei der Effekt unabhängig von der ZNS-Metastasierung zu Studienbeginn war. Bezüglich des OS zeigte sich nach zwölf Monaten noch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Alectinib und Crizotinib: unter Alectinib verstarben 23,0 % der Patienten und unter Crizotinib 26,5 %, das mediane Gesamtüberleben war noch nicht erreicht (EMA, 2017).

Schwere UAE (Grad 3 – 4 CTCAE) traten im Crizotinib-Arm häufiger auf: 50 % vs. 41 %. Die Häufigkeit schwerwiegender UAE war allerdings vergleichbar: 29 % versus 28 %. Ein Therapieabbruch aufgrund von UAE wurde für 11 % der Patienten im Alectinib-Arm und 13 % der Patienten im Crizotinib-Arm berichtet. Fatale UAE (Grad 5 CTCAE) wurden für 7 Patienten (5 %) unter Crizotinib und 5 Patienten (3 %) unter Alectinib berichtet. Die meisten Nebenwirkungen waren unter Crizotinib häufiger als unter Alectinib: Übelkeit (47,7 % versus 13,8 %), Diarrhö (45,0 % versus 11,8 %), Erbrechen (38,4 % versus 7,2 %), Anstieg der Transaminasen (29,8 % versus 15,1 %), periphere Ödeme (27,8 % versus 17,1 %) und Dysgeusie (19,2 % versus 2,6 %). Anämie (4,6 % versus 19,7 %), Myalgie (2,0 % versus 15,8 %) und Bilirubinanstieg (1,3 % versus 15,1 %) traten im Alectinib-Arm häufiger auf.

Die initiale Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Alecensa® erfolgte im Oktober 2017. Am 19. Oktober 2017 beschloss der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für Alectinib im Vergleich zur zVT Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib für Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommen. Für Patienten, für die eine solche Behandlung nicht infrage kommt, ist der Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zur zVT *Best Supportive Care* (BSC) **nicht belegt** (G-BA, 2017).

Für die Nutzenbewertung legte der pU einen indirekten Vergleich mit der US-amerikanischen Krebsdatenbank (*Flatiron-Health*-Datenbank) bezüglich des OS vor. Zudem führte der pU einen deskriptiven Vergleich der Daten zu Alectinib mit der Phase-III-Studie ASCEND-5 durch, in der Ceritinib und Chemotherapie an Patienten mit ALK-positivem NSCLC verglichen wurden, die davor mit Crizotinib oder Chemotherapie behandelt wurden (Shaw et al., 2017). Aus Sicht des G-BA waren die vorgelegten indirekten bzw. deskriptiven Vergleiche nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Alectinib bewerten zu können (G-BA, 2017).

Des Weiteren legte der pU den Ergebnisbericht einer noch laufenden, offenen, randomisierten kontrollierten Studie (ALUR, NCT02604342, Sponsor: Hoffmann-La Roche) vor, in der Alectinib gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed bei Patienten verglichen wurde, die zuvor eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie sowie Crizotinib erhalten haben (Novello et al., 2018).

Für das OS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, zudem hatten zum Zeitpunkt der Analyse bereits 68,6 % der Patienten aus dem Chemotherapie-Arm auf eine Folgetherapie mit Alectinib gewechselt, sodass das Ergebnis einer potenziell starken Verzerrung unterlag. Positive Effekte zugunsten von Alectinib wurden bei einzelnen nicht schwerwiegenden/nicht schweren Symptomen bzw. Folgekomplikationen gezeigt. Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vorhanden. Des Weiteren zeigte sich ein positiver Effekt von Alectinib im Vergleich zu Docetaxel oder Pemetrexed bezüglich schwerer UAE (CTCAE-Grad ≥ 3), aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich Therapieabbruch aufgrund UAE und schwerwiegende UAE. Daraus leitete der G-BA in der Gesamtbetrachtung der Daten einen **geringen Zusatznutzen** von Alectinib gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed für die Behandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven NSCLC bei Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden ab (G-BA, 2017).

Die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie wurden z. T. als potentiell hoch verzerrt eingestuft: für den Endpunkt OS die Ergebnisse aufgrund des hohen Anteils von c*rossover*-Patienten, für andere Endpunkte wie Symptomatik und Lebensqualität aufgrund der fehlenden Verblindung sowie der stark unterschiedlichen Beobachtungsdauer. Daher bestand aus Sicht des G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) maximal **ein Anhaltspunkt** für den festgestellten Zusatznutzen (G-BA, 2017).

Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib nicht infrage kommt, ist **ein Zusatznutzen nicht belegt**, da keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vorgelegt wurden (G-BA, 2017).

Im Jahr 2018 erfolgte aufgrund der Indikationserweiterung für Alectinib eine neue Nutzenbewertung im neuen Anwendungsgebiet. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib zur Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten wurden die Ergebnisse der ALEX-Studie gegenüber Crizotinib vorgelegt (G-BA, 2018).

Der G-BA bewertete den Zusatznutzen als **nicht quantifizierbar**. Für das OS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Als für die untersuchte Population patientenrelevant wurde die Zeit bis zum ZNS-Progress eingestuft. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt von Alectinib gegenüber Crizotinib. Hinsichtlich des Gesundheitszustandes, gemessen anhand der EQ-5D VAS, lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Die Ergebnisse zur Symptomatik waren aus Sicht des G-BA aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten (≤ 70 %) von erhöhter Ergebnisunsicherheit aber trotz dessen

interpretierbar: Für vier Symptome (insbesondere gastrointestinale Symptome) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib. Da allerdings weitere Unsicherheiten bestanden, war eine abschließende Beurteilung der Ergebnisse zur Symptomatik nicht möglich, sodass weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Alectinib abgeleitet wurde. Dies galt auch für die Sicherheit von Alectinib hinsichtlich schwerer UAE (CTCAE Grad ≥ 3), schwerwiegender UAE und Therapieabbruch wegen UAE. Lediglich für spezifische UAE waren Vorteile zugunsten von Alectinib vorhanden (G-BA, 2018).

Das Verzerrungspotential der ALEX-Studie wurde vom G-BA als niedrig eingestuft, allerdings bestanden Unsicherheiten, da die Daten für das OS noch unreif waren. Weitere Unsicherheiten bestanden aufgrund der Unterschiede in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen (Alectinib: 20,6 Monate; Crizotinib: 10,8 Monate) und der damit einhergehenden potentiellen informativen Zensierung; aufgrund des offenen Studiendesigns und aufgrund der geringen Rücklaufquoten (< 70 %) der Fragebögen für die patientenberichteten Endpunkte. Deswegen lag aus Sicht des G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) maximal **ein Anhaltspunkt** für den festgestellten Zusatznutzen vor (G-BA, 2018).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
2. Generation ALK-Hemmer, mit deut-lich besserer ZNS-Wirksamkeit, noch keine OS-Verlänge-rung gezeigt	G-BA-Beschluss: Anhalts-punkt für geringen bzw. nicht quantifizierbaren ZN (First-Line)	teils teuerer, 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
C	Mittel der Wahl bei fortgeschr. NSCLC mit pos. Nachweis einer ALK-Translokation	–	–	Schrittinnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Second-Line-Behandlung (Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Crizotinib behandelt wurden)			
Alectinib	**600 mg 2x tgl.**	**365**	**77.859,85 €**
zVT für Patientenpopulation a)[1]			
Ceritinib	750 mg 1x täglich	365	66.968,50 €
Docetaxel	75 mg/m² KOF 1x je Zyklus mit 21 Tagen	17	22.235,15 €
Pemetrexed	500 mg/m² KOF 1x je Zyklus mit 21 Tagen	17	85.002,04 €
zVT für Patientenpopulation b)[2]			
Best Supportive Care			patientenindividuell unterschiedlich
First-Line-Behandlung von Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC			
Alectinib	**600 mg 2x tgl.**	**365**	**77.859,85 €**
zVT			
Crizotinib	Kontinuierlich 2x täglich 250 mg	365	66.015,73 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020
[1]Patienten, für die eine Behandlung mit Ceritinib oder Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt
[2]Patienten, für die eine Behandlung mit Ceritinib oder Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt

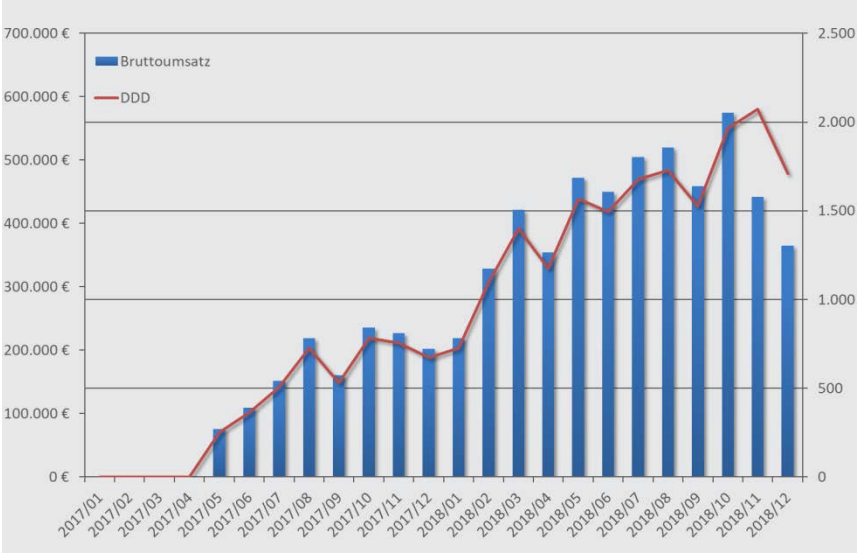
Versorgungsanalysen

Nach der Markteinführung von Alectinib im Mai 2017 erreichte das Verordnungsvolumen bis Ende des Jahres ein stabiles Niveau von über 700 DDD pro Monat. Nach der Indikationserweiterung zur *First-Line*-Behandlung von Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC im Dezember 2017 stieg das Verordnungsvolumen deutlich stärker an und verdoppelte sich bereits im März 2018. Im November 2018 wurden mehr als 2.000 DDD pro Monat verordnet. Insgesamt wurden mehr als 100 Patienten mit Alectinib behandelt. Die meisten davon waren im Alter von 40 bis 69 Jahre und etwa zur Hälfte männlich.

Die Beschlussfassung des G-BA am 19. Oktober 2017 und die Zuerkennung eines Anhaltspunktes für geringen Zusatznutzens in einer der definierten Patientengruppen haben das Verordnungsvolumen nur geringfügig beeinflusst, da bereits zur diesem Punkt eine Indikationserweiterung aufgrund der Empfehlung des CHMP der EMA vom 13. Oktober 2017 erwartet wurde. Der Beschluss für die *First-Line*-Behandlung erfolgte im Juni 2018 und lautete Anhaltspunkt für einen nicht

quantifizierbaren Zusatznutzen. Er hatte allerdings keinen Einfluss auf das Verordnungsvolumen, das weiterhin stabil blieb und bis Ende des Jahres sogar leicht anstieg. Der Einfluss des Erstattungsbetrages von Alecensa®, der ab dem 1.11.2018 galt, lässt sich anhand dieser Daten nur für November und Dezember 2018 darstellen. Im Dezember setzten etwa 1.700 DDD etwa ein Drittel weniger um als noch im August 2018. Dies entspricht etwa der Preisreduktion von 29 %, die durch die Verhandlung des Erstattungsbetrags erzielt wurde.

Abbildung 4.1.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Alectinib nach Monaten (2017 – 2018)



Wirkstoff und Pharmakologie

Alectinib ist ein ATP-kompetitiver, hochselektiver Inhibitor der Tyrosinkinase Anaplastische Lymphomkinase (ALK). Die ALK gehört zu den Rezeptortyrosinkinasen, die am Wachstum von Zellen beteiligt sind. Das EML4-ALK-Fusionsonkogen, das durch eine Inversion im Chromosom 2 und die Fusion zwischen dem *Echinoderm-microtubule-associated-protein–like-4*-(EML4)-Gen und dem ALK-Gen entsteht, bedingt die dauerhafte Expression einer chimären Tyrosinkinase mit einer erhöhten katalytischen Kinaseaktivität, Signaltransduktionsaktivität und onkogener Aktivität. Dieses Fusionsonkogen kommt bei etwa 3 bis 7 % der NSCLC-Patienten vor, wobei junges Alter, Nichtraucher/Wenigraucher und Adenokarzinome mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für diese Mutation assoziiert sind (Gainor et al.,

2013; Soda et al., 2012). Alectinib bindet an die ATP-Bindungsstelle der ALK und verhindert die Bindung von ATP. Dadurch wird die zelluläre Phosphorylierung von ALK gehemmt, wodurch es zu einer Blockade der nachgeschalteten Signalwege und damit zu einer Hemmung der Proliferation ALK-positiver Tumorzellen kommt. Alectinib weist eine hohe inhibitorische Aktivität gegen Crizotinib-induzierte Mutationen auf und zudem – im Gegensatz zu Crizotinib – eine hohe ZNS-Penetration, da es kein Substrat des Effluxtransporters P-Glykoprotein an der Bluthirnschranke ist und daher nicht aktiv aus dem Zentralnervensystem heraus transportiert wird. Dies erklärt möglicherweise die Wirksamkeit von Alectinib gegen Hirnmetastasen (PZ, 2019; Fricke et al., 2018). Bei Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A-Induktoren oder -Inhibitoren einnehmen, wird eine angemessene Überwachung empfohlen (Fachinformation Alecensa®, 2018).

Zulassung und Präparat

Alecensa® wurde im Februar 2017 zentralisiert in Europa zugelassen als Monotherapie zur Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden (EMA, 2016).

Die initiale Zulassung von Alectinib war eine sogenannte 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 erteilt, da Alectinib zur Behandlung einer lebensbedrohlichen Krankheit bestimmt ist. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis wurde als positiv eingestuft, insbesondere aufgrund der mit Alectinib in den Zulassungsstudien erzielten Gesamtansprechrate von 51 bis 52 % bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem ALK+ NSCLC, die bereits mit Crizotinib vorbehandelt wurden, und des akzeptablen Sicherheitsprofils. Beauflagt wurde die Vorlage der Daten aus der bereits laufenden Phase-III-Studie ALEX. In dieser zweiarmigen, randomisierten Studie wurde Alectinib mit Crizotinib als *First-line*-Therapie bei Patienten mit NSCLC verglichen. Auch wenn diese Indikation zu diesem Zeitpunkt von der Zulassung von Alectinib nicht gedeckt war, würden aus Sicht der EMA damit klinische Daten vorliegen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Alectinib in der zugelassenen Indikation zu bestätigen (EMA, 2016).

Im Dezember 2017 erfolgte die Zulassungserweiterung von Alectinib als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten (EMA, 2017). Gleichzeitig wurde die bedingte Zulassung in eine reguläre Marktzulassung (*Full Marketing Authorisation,* FMA) umgewandelt (EC, 2017).

Die Markteinführung von Alecensa® in Deutschland erfolgte im Mai 2016 (Lauer-Fischer, 2020). Das Arzneimittel ist als Hartkapsel verfügbar und wird oral in der Dosierung 600 mg (vier Kapseln à 150 mg) zweimal täglich zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.200 mg) (Fachinformation Alecensa®, 2018).

Informationen zum Indikationsgebiet

Das Lungenkarzinom ist eine der häufigsten malignen Erkrankungen in Deutschland. 2013 wurden 53.500 Neuerkrankungen (34.690 bei Männern, 18.810 bei Frauen) und 44.848 Todesfälle (29.708 bei Männern, 15.140 bei Frauen) registriert. Damit ist das Lungenkarzinom eine der häufigsten letalen Tumorarten in Deutschland. Während bei Männern seit Ende der 1980er Jahre die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten abnehmen, steigen sie bei Frauen weiter an. Diese folgen damit den veränderten Rauchgewohnheiten der Geschlechter. Häufigster Risikofaktor für Lungenkarzinome ist das Zigarettenrauchen, aber ein Viertel aller Lungenkarzinome treten auch bei Nichtrauchern auf (RKI, 2019).

Das NSCLC ist mit über 80 % der häufigste histologische Typ, zwei Drittel dieser Patienten haben bereits bei Diagnose eine lokal fortgeschrittene oder bereits metastasierte Erkrankung. Die wichtigsten histologischen Untergruppen des NSCLC sind Adenokarzinome (50 %), Plattenepithelkarzinome (25 %) und das großzellige Lungenkarzinom (10 %) (Reck et al., 2013). Die Behandlung des NSCLC richtet sich nach der klinischen Stadieneinteilung unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der Lungenfunktion und der Komorbiditäten. Allerdings haben sich die Behandlungsstrategien des NSCLC in den letzten Jahren deutlich verändert, sodass sie sich heute nicht mehr allein an der Stadieneinteilung auf der Grundlage der Histologie orientieren, sondern zunehmend an der molekulargenetischen Klassifikation anhand genetischer Veränderungen innerhalb der sogenannten Driver-Onkogene (Gainor et al., 2013).

Für die Klassifikation hat sich die Bestimmung der onkogenen Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) und BRAF V600E sowie die Suche nach onkogenen Translokationen im Gen der ALK und im Protoonkogen ROS1 etabliert. Zudem wird die Expression des Programmed Death- 1-Liganden (PD-L1) evaluiert. Bei lokaler Begrenzung des Tumors ist die Lungenresektion die Therapie der Wahl. Etwa 50 % der NSCLC weisen mindestens eine (molekular-)genetische Alteration auf: EGFR, ALK oder ROS1.

Die Empfehlungen für die lokale Therapie mit kurativem Anspruch gelten für alle NSCLC. Bei der palliativen systemischen Therapie werden die Empfehlungen nach histologischen und genetischen Markern differenziert (DGHO, 2019). Zum Zeit-

punkt der Diagnose sind jedoch 60 % der Tumore bereits inoperabel (Stadium IIIB und IV). Traditionelle Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen NSCLC ohne behandelbare Mutationen sind Platin-haltige Zweifachkombinationen (z. B. Carboplatin plus Paclitaxel). Beim Vorliegen von Mutationen richtet sich die Auswahl der Therapie nach diesen. Dazu gehören u. a. Translokationen der onkogenen ALK, die mit einer Prävalenz von 2 bis 7 % an der Entstehung des NSCLC beteiligt sind (Planchard et al., 2018).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Alectinib wurde bereits 2014 in Japan zugelassen auf Basis einer unkontrollierten offenen Phase-I/II-Studie an 70 Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem, NSCLC. In dieser Studie an 46 Patienten betrug die Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR; primärer Endpunkt) 93,5 % und lag damit deutlich höher als in früheren Studien mit Crizotinib (53 bis 61 %) (Seto et al., 2013). In den USA wurde Alectinib durch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) 2015 in einem beschleunigten Verfahren zugelassen (FDA, 2017).

Die initiale Zulassung von Alectinib in der EU beruhte auf zwei multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-I/II-Studien: NP28761 (NCT01871805; Sponsor: Hoffmann-La Roche) und NP28673 (NCT01801111, Sponsor: Hoffmann-La Roche). In beiden Studien wurden erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC eingeschlossen, die eine Krankheitsprogression unter Crizotinib hatten. Die Patienten erhielten zweimal täglich 600 mg Alectinib in Zyklen á 21 Tage bis zu Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch aus einem anderen Grund.

Primärer Endpunkt der Studien war die 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), Krankheitskontrollrate (*Disease Control Rate*, DCR) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit von Alectinib. Erhoben wurden auch ZNS-Ansprechrate (*CNS Overall Response Rate,* CORR), ZNS-Dauer des Ansprechens (*CNS Duration of Response,* CDOR) sowie ZNS-Progressionsrate (*CNS Progression Rate,* CPR) (Shaw et al., 2016; Gadgeel et al., 2016; Ou et al., 2016).

In die Studie NP28761 wurden 87 Patienten in 26 Zentren in den USA und Kanada eingeschlossen. Das mediane Alter der Patienten betrug 54 Jahre, 45 % waren männlich und zu 84 % kaukasischer Abstammung. Von den 87 Patienten hatten 64 (74 %) zusätzlich zu Crizotinib eine vorherige Chemotherapie erhalten, 52 Patienten (60 %) hatten zum Studienbeginn ZNS-Metastasen, 34 (65 %) von ihnen hatten zuvor eine Bestrahlung erhalten (Shaw et al., 2016).

Zum Zeitpunkt des für die Zulassung vorgelegten Datenschnitts (22.01.2016) wurde der primäre Endpunkt ORR von 67 (52,2 %) Patienten erreicht (95 % KI [39,7; 64,6]). Die mediane DOR betrug 14,9 Monate (95 % KI [6,9; n.e.]), das mediane OS betrug 22,7 Monate (95 % KI [17,2; n.e.]). Das mediane PFS betrug 8,2 Monate (95 % KI [6,3; 12,6]) (EMA, 2016). Bei Patienten mit messbaren ZNS-Läsionen (n = 16) betrug die CORR 75 % (95 % KI [47,6; 92,7]) und die mediane CDOR 11,1 Monate.

Schwere UAE vom Grad ≥ 3 CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) bei 36 (41,4 %) der Patienten auf, schwerwiegende UAE (*Serious Adverse Events*) bei 15 (17,2 %). Ein Therapieabbruch aufgrund von UAE wurde für zwei Patienten (2,3 %) sowie für einen Patienten (1,1 %) aufgrund von schwerwiegenden UAE berichtet, Tod aufgrund von UAE für zwei (2,3 %).

In die Studie NP28673 wurden 138 Patienten an 56 Zentren in 16 Ländern eingeschlossen. Das mediane Alter der Patienten betrug 52 Jahre, 44 % waren männlich. Die Patienten hatten zuvor im Median vier Therapien (Min- Max: 1-9) erhalten. Die Mehrheit der Patienten hatte unter Crizotinib ein partielles Ansprechen (54,3 %), 19,6 % eine Krankheitsprogression. Die Mehrheit der Patienten (61 %) hatte zu Studienbeginn ZNS-Metastasen, 42 % von ihnen messbare ZNS-Metastasen. 73 % (61 von 84) hatten zuvor eine Bestrahlung erhalten (Ou et al., 2016).

Zum Zeitpunkt des für die Zulassung vorgelegten Datenschnitts (01.02.2016) wurde der primäre Endpunkt ORR von 62 (50,8 %) Patienten erreicht (95 % KI [41,6; 59,9]). Die mediane DOR betrug 15,2 Monate (95 % KI [11,2; 24,9]), das mediane OS betrug 26 Monate (95 % KI [21,5; n.e.]). Das mediane PFS betrug 8,9 Monate (95 % KI [5,6; 12,8]) (EMA, 2016). Bei Patienten mit messbaren ZNS-Läsionen (n = 34) betrug die CORR 58,8 % (95 % KI [40,7; 75,4]) und die mediane CDOR 11,1 Monate.

Schwere UAE (Grad ≥ 3 CTCAE) traten bei 55 (39,9 %) der Patienten auf, schwerwiegende UAE bei 31 (22,5 %). Ein Therapieabbruch aufgrund von UAE wurde für zwölf Patienten (8,7 %) sowie für acht Patienten (5,8 %) aufgrund von schwerwiegenden UAE berichtet, Tod aufgrund von UAE für fünf (3,6 %). Die häufigsten UAE in der *gepoolten* Auswertung beider Zulassungsstudien waren Obstipation (36 % der Patienten), Ödeme (34 %), Myalgien (31 %), Übelkeit (22 %), Ausschlag (20 %), Diarrhoe (18 %), erhöhtes Bilirubin (17 %), erhöhte Lebertransaminasen (16 %), Anämie (15 %), Erbrechen (13 %), erhöhte Kreatinkinase (13 %), Sehstörungen (12 %) und Bradykardie (8 %). Die häufigsten schweren UAE (Grad ≥ 3 CTCAE) waren erhöhtes Bilirubin und erhöhte Lebertransaminasen (je 3 %) sowie erhöhte Kreatinkinase (4 %) und Anämie (2 %) (EMA, 2016).

Für die Zulassungserweiterung im Jahr 2017 reichte der pU die noch laufende, offene, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie ALEX ein (NCT02075840, Sponsor: Hoffmann-La Roche). Eingeschlossen wurden 303 systemisch nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem (Stadium IIIB/IV) ALK-positivem NSCLC, die entweder 2 x täglich 600 mg Alectinib (n = 152) oder 2 x täglich 250 mg Crizotinib (n = 151) bekommen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-PS (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) (0/1 vs. 2), Ethnie (Asiaten vs. Nicht-Asiaten) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein) (Peters et al., 2017).

Das mediane Alter der Patienten betrug 54 Jahre im Crizotinib-Arm bzw. 56 Jahre im Alectinib-Arm, 42 % bzw. 45 % waren männlich. Bei Studienbeginn wiesen 38 % der Patienten im Crizotinib-Arm sowie 42 % im Alectinib-Arm Hirnmetastasen auf. Die Studie bestand aus einer Screeningphase, einer Behandlungsphase, einer optionalen Postprogressphase für Patienten mit isoliertem asymptomatischem ZNS-Progress und einer Postbehandlungsphase nach Behandlungsende. Primärer Endpunkt war das PFS (bewertet durch den Prüfarzt), als sekundäre Endpunkte wurden u. a. PFS (bewertet durch ein unabhängiges Review-Komitee; *Independent Review Committee*, IRC), ORR, DOR, Zeit bis zur ZNS-Progression und OS. Bei den Patienten mit ZNS-Metastasen zum Studienbeginn wurden auch CORR, CDOR sowie die CPR erhoben (Peters et al., 2017).

Patienten wurden in beiden Armen bis zum radiologisch dokumentierten Krankheitsprogress, Auftreten nicht tolerabler Toxizität, Rücknahme der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme oder Tod behandelt. Nach radiologisch dokumentiertem, isoliertem asymptomatischem ZNS-Progress konnten die Patienten eine lokale Metastasenbehandlung erhalten, danach wurde die Behandlung im jeweiligen Studienarm bis zum Auftreten eines symptomatischen oder systemischen Krankheitsprogress fortgeführt. Ein *Crossover* war nicht erlaubt, Patienten aus dem Crizotinib-Arm konnten nach Progression Alectinib erhalten, falls es in ihrem Land bereits zugelassen war (Peters et al., 2017).

Der pU reichte für die Zulassung die primäre Analyse nach 164 Progressionsereignissen (Datenschnitt: 09.02.2017) ein. Zu diesem Zeitpunkt betrug das mediane PFS (bewertet durch den Prüfarzt) 11,1 Monate (95 % KI [9,1; 13,1]) im Crizotinib-Arm und war im Alectinib-Arm noch nicht erreicht. Das mediane PFS (bewertet durch IRC) betrug 10,4 Monate (95 % KI [7,7; 14,6]) im Crizotinib-Arm und 25,7 Monate (95 % KI [19,9; n.e]) im Alectinib-Arm. Die Progressionsrate war unter Alectinib niedriger als unter Crizotinib (40,8 % vs. 67,5 %). Auch die ZNS-Progressionsrate war im Alectinib-Arm niedriger als im Crizotinib-Arm (12 % vs. 45 %; *Hazard Ratio* (HR) 0,16; 95 % KI (0,10; 0,28); p < 0,0001), wobei der Effekt

unabhängig von der ZNS-Metastasierung zu Studienbeginn war. Bezüglich des OS zeigte sich aber nach zwölf Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Alectinib und Crizotinib: unter Alectinib verstarben 23,0 % der Patienten und unter Crizotinib 26,5 %, das mediane Gesamtüberleben war noch nicht erreicht (EMA, 2017).

Schwere UAE (Grad 3 – 4 CTCAE) traten im Crizotinib-Arm häufiger auf: 50 % vs. 41 %. Die Häufigkeit schwerwiegender UAE waren allerdings vergleichbar: 29 % vs. 28 %. Ein Therapieabbruch aufgrund von UAE wurde für 11 % der Patienten im Alectinib-Arm und 13 % der Patienten im Crizotinib-Arm berichtet. Fatale UAE (Grad 5 CTCAE) wurden für sieben Patienten (5 %) unter Crizotinib und fünf Patienten (3 %) unter Alectinib berichtet. Die meisten Nebenwirkungen waren unter Crizotinib häufiger als unter Alectinib: Übelkeit (47,7 % vs. 13,8 %), Diarrhö (45,0 % vs. 11,8 %), Erbrechen (38,4 % vs. 7,2 %), Anstieg der Transaminasen (29,8 % vs. 15,1 %), periphere Ödeme (27,8 % vs. 17,1 %) und Dysgeusie (19,2 % vs. 2,6 %). Anämie (4,6 % vs. 19,7 %), Myalgie (2,0 % vs. 15,8 %) und Bilirubinanstieg (1,3 % vs. 15,1 %) traten im Alectinib-Arm häufiger auf.

Leitlinienempfehlungen

In der aktuellen Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology, ESMO) zur Behandlung des metastasierten oder fortgeschrittenen NSCLC ist Alectinib zur Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC als Mittel der Wahl zusammen mit Crizotinib aufgeführt. Nach Progression unter Crizotinib sind Alectinib und Ceritinib die Mittel der Wahl (Planchard et al., 2018). Die ESMO-Leitlinie zur Behandlung des frühen oder lokalfortgeschrittenen NSCLC wurde zwar 2017 veröffentlicht, stammt aber aus dem Jahr 2013 und berücksichtigt daher Alectinib nicht. Diese Leitlinie wird derzeit bearbeitet (Postmus et al., 2017).

In der amerikanischen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN Guidelines) ist Alectinib zur Behandlung des ALK-positiven NSCLC als präferiertes Mittel der Wahl zur First-line-Behandlung aufgeführt. Bei Progression unter Alectinib soll zwischen lokaler Therapie der ZNS-Metastasen, Fortführung der Alectinib-Therapie und Wechsel auf Ceritinib abgewogen werden. Bei ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC mit Progression unter Crizotinib ist Alectinib als Therapieoption zusammen mit Ceritinib und Brigatinib ohne besondere Präferenz aufgeführt (Ettinger et al., 2018).

Die britische Leitlinie „Lung cancer: diagnosis and management“ des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) vom März 2019 berücksichtigt Alectinib nicht (NICE, 2019). Evidenzbasierte Empfehlungen zu Alectinib für unvor-

behandelte Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC werden derzeit erarbeitet (NICE, 2018). Für Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, sieht sich NICE nicht in der Lage eine Empfehlung über die Anwendung von Alectinib abzugeben, da der Zulassungsinhaber Roche keine Daten vorgelegt hat (NICE, 2017).

Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie aus dem Jahr 2018 gibt die Empfehlung, NSCLC-Patienten mit einer ALK-Translokation in der Erstlinientherapie ein ALK-Inhibitor (Crizotinib, Ceritinib, Alectinib) anzubieten, ohne einen der drei Wirkstoffe zu präferieren (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Beim Versagen einer Platin-basierten Standardchemotherapie soll Patienten, die in der Erstlinie keinen ALK-Inhibitor erhalten haben, Crizotinib angeboten werden. ALK-Inhibitoren der zweiten Generation wie Alectinib und Ceritinib sollen Patienten mit ALK-positivem NSCLC bei Crizotinib-Versagen angeboten werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie aus Oktober 2019 ist Alectinib als erste Wahl unter den drei für die Erstlinientherapie bei ALK-Translokationen zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren aufgeführt. Es wird ausgeführt, dass Alectinib im direkten Vergleich gegenüber Crizotinib eine Verlängerung des PFS und eine signifikante Reduktion des Auftretens von ZNS-Metastasen bedingt, bei allerdings noch unreifen Daten gegenüber Crizotinib aber das OS nicht verlängert. Alectinib ist das Arzneimittel der Wahl in der Erstlinientherapie aufgrund der höheren Wirksamkeit gegenüber Crizotinib im direkten Vergleich und der besseren Verträglichkeit gegenüber Ceritinib im indirekten Vergleich. Die Wahl der Zweitlinientherapie soll abhängig von der Erstlinientherapie unter Berücksichtigung des Nachweises von Resistenzmutationen im ALK-Gen erfolgen. Die verfügbaren TKI-Inhibitoren wie u. a. Alectinib werden hierbei in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt (DGHO, 2019).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Die initiale Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Alecensa® erfolgte im Oktober 2017. Am 19. Oktober 2017 beschloss der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für Alectinib im Vergleich zur zVT Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib für Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommen. Für Patienten, für die eine solche Behandlung nicht infrage kommt, ist der Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zur zVT *Best Supportive Care* (BSC) **nicht belegt** (G-BA, 2017).

Für die Nutzenbewertung legte der pU einen indirekten Vergleich mit der US-amerikanischen Krebsdatenbank (*Flatiron-Health*-Datenbank) bezüglich des OS

vor. Zudem führte der pU einen deskriptiven Vergleich der Daten zu Alectinib mit der Phase-III-Studie ASCEND-5 durch, in der Ceritinib und Chemotherapie an Patienten mit ALK-positivem NSCLC verglichen wurden, die davor mit Crizotinib oder Chemotherapie behandelt wurden (Shaw et al., 2017). Aus Sicht des G-BA waren die vorgelegten indirekten bzw. deskriptiven Vergleiche nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Alectinib bewerten zu können (G-BA, 2017).

Des Weiteren legte der pU den Ergebnisbericht einer noch laufenden, offenen, randomisierten kontrollierten Studie (ALUR, NCT02604342, Sponsor: Hoffmann-La Roche) vor, in der Alectinib gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed bei Patienten verglichen wurde, die zuvor eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie sowie Crizotinib erhalten haben. Die Patienten in der ALUR-Studie waren im Mittel zwischen 55 und 60 Jahre alt und wiesen zum größten Teil ein NSCLC im Krankheitsstadium IV auf. ZNS-Metastasen bestanden bei 71 % der Patienten zu Studienbeginn. Eingeschlossen wurden 107 Patienten, die im Verhältnis 2:1 in die beiden Behandlungsarme der Studie (Alectinib: 70; Chemotherapie: 34; davon Pemetrexed: 9; Docetaxel: 25) stratifiziert nach ECOG *Performance* Status und dem Vorliegen von ZNS-Metastasen randomisiert wurden. Patienten, welche mit Chemotherapie behandelt wurden, konnten bei Progression zu einer Behandlung mit Alectinib wechseln (Novello et al., 2018). Für das OS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, zudem hatten zum Zeitpunkt der Analyse bereits 68,6 % der Patienten aus dem Chemotherapie-Arm auf eine Folgetherapie mit Alectinib gewechselt, sodass das Ergebnis einer potenziell starken Verzerrung unterlag. Positive Effekte zugunsten von Alectinib wurden bei einzelnen nicht schwerwiegenden/nicht schweren Symptomen bzw. Folgekomplikationen gezeigt. Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vorhanden. Des Weiteren zeigte sich ein positiver Effekt von Alectinib im Vergleich zu Docetaxel oder Pemetrexed bezüglich schwerer UAE (CTCAE-Grad ≥ 3), aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich Therapieabbruch aufgrund UAE und schwerwiegende UAE. Daraus leitete der G-BA in der Gesamtbetrachtung der Daten einen **geringen Zusatznutzen** von Alectinib gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed für die Behandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven NSCLC bei Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden ab (G-BA, 2017).

Die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie wurden z. T. als potentiell hoch verzerrt eingestuft: für den Endpunkt OS aufgrund des hohen Anteils von *Crossover*-Patienten, für andere Endpunkte wie Symptomatik und Lebensqualität aufgrund der fehlenden Verblindung sowie der stark unterschiedlichen Beobachtungsdauer. Daher bestand aus Sicht des G-BA hinsichtlich

der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) maximal ein **Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen** (G-BA, 2017).

Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib nicht infrage kommt, ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**, da keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vorgelegt wurden (G-BA, 2017).

Im Jahr 2018 erfolgte aufgrund der Indikationserweiterung für Alectinib eine neue Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebiets. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib zur Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen NSCLC bei erwachsenen Patienten, wurden die Ergebnisse der ALEX-Studie gegenüber Crizotinib vorgelegt (G-BA, 2018).

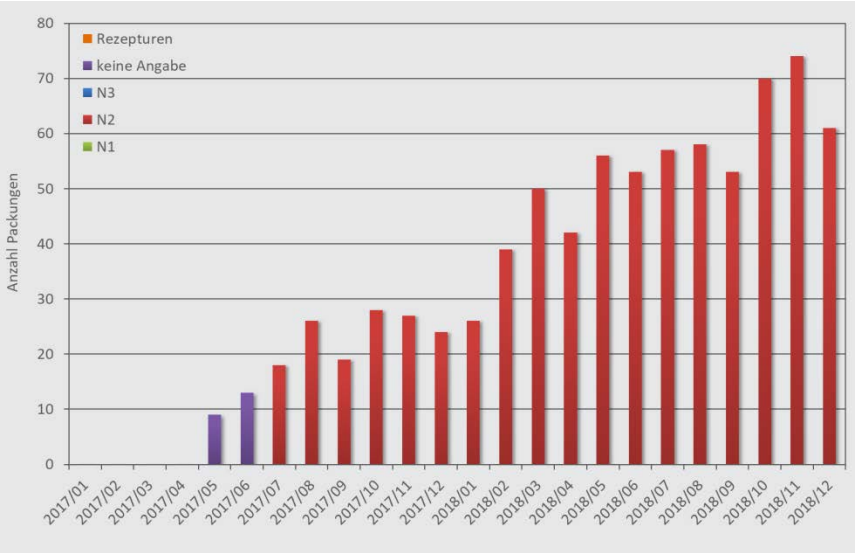
Der G-BA bewertete den Zusatznutzen als **nicht quantifizierbar**. Für das OS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Als für die untersuchte Patientenpopulation patientenrelevant wurde die Zeit bis zum ZNS-Progress eingestuft. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt von Alectinib gegenüber Crizotinib. Hinsichtlich des Gesundheitszustandes, gemessen anhand der EQ-5D VAS, lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Alectinib und Crizotinib vor. Die Ergebnisse zur Symptomatik waren aus Sicht des G-BA aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten (≤ 70 %) von erhöhter Ergebnisunsicherheit aber trotz dessen interpretierbar: Für vier Symptome (insbesondere gastrointestinale Symptome) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib. Da allerdings weitere Unsicherheiten bestanden, war eine abschließende Beurteilung der Ergebnisse zur Symptomatik nicht möglich, sodass weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Alectinib abgeleitet wurde. Dies galt auch für die Sicherheit von Alectinib hinsichtlich schwerer UAE (CTCAE Grad ≥ 3), schwerwiegender UAE und Therapieabbruch wegen UAE. Lediglich für spezifische UAE waren Vorteile zugunsten von Alectinib vorhanden (G-BA, 2018).

Das Verzerrungspotential der ALEX-Studie wurde vom G-BA als niedrig eingestuft, allerdings bestanden Unsicherheiten, da die Daten für das OS noch unreif waren. Weitere Unsicherheiten bestanden aufgrund der Unterschiede in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen (Alectinib: 20,6 Monate; Crizotinib: 10,8 Monate) und der damit einhergehenden potentiellen informativen Zensierung, aufgrund des offenen Studiendesigns und aufgrund der geringen Rücklaufquoten (< 70 %) der Fragebögen für die patientenberichteten Endpunkte. Deswegen lag aus Sicht des G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) maximal ein **Anhaltspunkt** für den festgestellten Zusatznutzen vor (G-BA, 2018).

Versorgungsanalysen

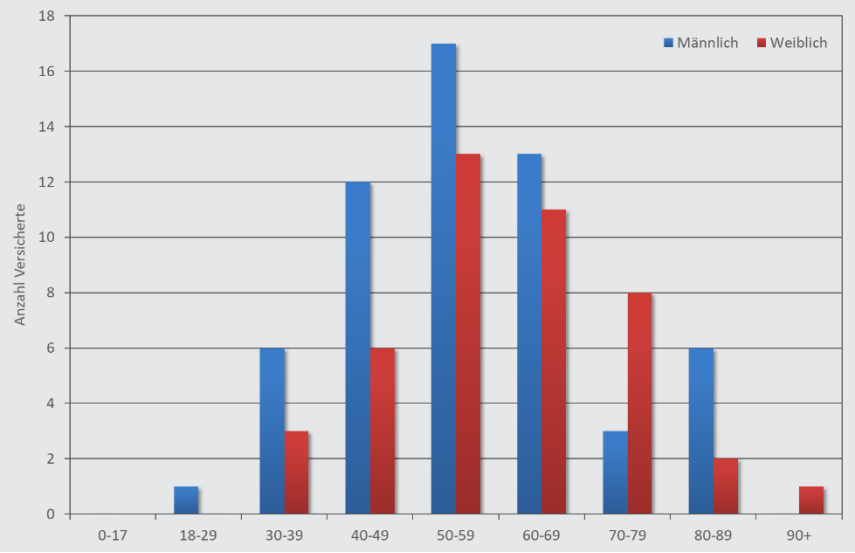
Im Mai und Juni 2017 betrafen die Verordungen wenige Packungen ohne Angabe. Die im Weiteren verordnete Packungsgröße war N2. Die verordneten Packungen nehmen bis zum November 2018 kontinuierlich zu. Mit 74 Packungen wird der höchste Wert in dem beobachteten Zeitraum erreicht. Im Dezember 2018 fallen die verordneten Packungen auf einen Wert von 61 ab.

Abbildung 4.1.2: Anzahl verordneter Packungen Alectinib je Monat nach Packungsgrößen (2017 – 2018)



Alectinib wird, seinem Krankheitsbild entsprechend, häufiger Männern als Frauen verschrieben. In der Altersgruppe von 50 bis 59 Jahren wird es bei beiden Geschlechtern am häufigsten verordnet.

Abbildung 4.1.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Alectinib nach Alter und Geschlecht (2018)



Quellen

DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (2019). Onkopedia Leitlinien: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Stand der Information: Oktober 2019. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html, letzter Zugriff: 29.02.2020.

EC – European Commission (2017). Durchführungsbeschluss der Kommission vom 18.12.2017 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Alecensa - Alectinib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. Stand der Information: Dezember 2017. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1169.htm, letzter Zugriff: 29.02.2020.

EMA – European Medicines Agency (2016). Assessment report. Alecensa. Stand der Information: Dezember 2016. https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/alecensa-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 29.02.2020.

EMA – European Medicines Agency (2017). Assessment report. Alecensa. Stand der Information: Oktober 2017. https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/alecensa-h-c-4164-ii-0001-epar-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 29.02.2020.

Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, Akerley W, Bauman J, Chang JY et al. (2018). NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2018. J Natl Compr Canc Netw 16(7): 807-821.

Fachinformation Alecensa® (2018). Fachinformation Alecensa® 150 mg Hartkapseln. Stand der Information: Mai 2018.

FDA – Food and Drug administration (2017). Alectinib approved for (ALK) positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). Stand der Information: Juli 2017. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/alectinib-approved-alk-positive-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-nsclc, letzter Zugriff: 29.02.2020.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg. Springer: 53-148.

Gadgeel SM, Shaw AT, Govindan R, Gandhi L, Socinski MA, Camidge DR et al. (2016). Pooled Analysis of CNS Response to Alectinib in Two Studies of Pretreated Patients With ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 34(34): 4079-4085.

Gainor JF, Varghese AM, Ou SH, Kabraji S, Awad MM, Katayama R et al. (2013). ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 19(15): 4273-4281.

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 – Alectinib. Stand der Information: Oktober 2017. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4600/2017-10-19_AM-RL-XII_Alectinib_D-281_TrG.pdf, letzter Zugriff: 29.02.2020.

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 – Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). Stand der Information: Juni 2018. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5066/2018-06-21_AM-RL-XII_Alectinib_D-326_TrG.pdf, letzter Zugriff: 29.02.2020

Lauer-Fischer (2020). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. Stand der Information: 15. Februar 2020. http://www2.lauerfischer.de/produkte/lauer-taxe/webapo-infosystem/, letzter Zugriff: 29.02.2020.

Leitlinienprogramm Onkologie (2018). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 1.0. Stand der Information: Februar 2018. AWMF-Registernummer: 020/007OL. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf, letzter Zugriff: 29.02.2020.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2017). Alectinib for previously treated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer (terminated appraisal). , letzter Zugriff: 29.02.2020.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2018). Alectinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. https://www.nice.org.uk/guidance/ta536, letzter Zugriff: 29.02.2020.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2019). Lung cancer: diagnosis and management. https://www.nice.org.uk/guidance/ng122, letzter Zugriff: 29.02.2020.

Novello S, Mazières J, Oh IJ, de Castro J, Migliorino MR, Helland Å et al. (2018). Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. Ann Oncol 29(6): 1409-1416.

Ou SH, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JC, Hughes B et al. (2016). Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. J Clin Oncol 34(7): 661-668.

Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW et al. (2017). Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 377(9): 829-838.

Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C et al. (2018). ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 29(Suppl 4): iv192-iv237.

Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J et al. (2017). ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 28(suppl_4): iv1-iv21.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2019). Arzneistoffe, Alectinib|Alecensa®|86|2017 https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/alectinibalecensar862017/, letzter Zugriff: 29.02.2020.

Reck M, Heigener DF, Mok T, Soria JC, Rabe KF (2013). Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. Lancet 382(9893): 709-719.

RKI – Robert-Koch-Institut (2019). Krebs in Deutschland für 2015/2016. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile, letzter Zugriff: 28.02.2019.

Seto T, Kiura K, Nishio M, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A et al. (2013). CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. Lancet Oncol 14(7): 590-598.

Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, Cetnar J, West H et al. (2016). Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 17(2): 234-242.

Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G et al (2017). Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 18 (7): 874-886.

Soda M, Isobe K, Inoue A, Maemondo M, Oizumi S, Fujita Y et al. (2012). A prospective PCR-based screening for the EML4-ALK oncogene in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 18(20): 5682-5689.

4.2 Atezolizumab

Handelsname: Tecentriq®	**Pharmazeutischer Unternehmer:**
Indikation: Urothelkarzinom, NSCLC, ES-SCLC, Mammakarzinom	**F. Hoffmann-La Roche AG**
ATC-Code: L01XC32	**Markteinführung: 15. Oktober 2017**
Darreichungsform: Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.	**DDD: 57 mg P** ▼

Bewertung

Am 21. September 2017 erhielt mit dem monoklonalen Atezolizumab (Tecentriq®) ein weiterer *Checkpoint*-Inhibitor eine europäische Zulassung. Der Wirkstoff greift in den PD-1-Rezeptor-gesteuerten Signalweg ein, einem Mechanismus, den einige Tumore nutzen, um sich der körpereigenen Immunabwehr zu entziehen. Sie präsentieren an ihrer Oberfläche den PD-1-Liganden 1 (PD-L1), der normalerweise auf antigenpräsentierenden Zellen vorkommt und die Immunreaktion herunterreguliert. Der PD-L1-tragende Tumor kann somit selbst ein immunologisches Gegensignal auslösen (Ohaegbulam et al., 2015). Anders als die PD-1-Inhibitoren Nivolumab oder Pembrolizumab, bindet Atezolizumab erstmals direkt an PD-L1 und stört somit dessen Interaktion mit dem Rezeptor PD-1 (Aydin et al., 2017; Fachinformation Tecentriq®, 2019). Zusätzlich beeinflusst PD-L1 die CTLA-4-vermittelte Signalkette, indem es mit dem von T-Zellen präsentierten Lymphozyten-Aktivierungsantigen CD80 (auch B7.1) interagiert. CTLA-4 ist wie PD-1 ebenfalls ein Schlüsselrezeptor der Immunregulation. Atezolizumab soll die Wechselwirkung zwischen PD-L1 und CD80 beeinträchtigen und so die Aktivität zytotoxischer T-Zellen verstärken (Zhao et al., 2019).

Die Zulassung von Atezolizumab umfasst derzeit verschiedene Tumorentitäten. Als Monotherapie wird Atezolizumab bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (*Urothelial Carcinoma*, UC) eingesetzt, die bereits eine Platin-haltige Chemotherapie erhalten haben oder für die eine Behandlung mit Cisplatin ungeeignet ist, sofern die Tumore eine PD-L1-Expression von mindestens 5 % aufweisen. Ebenfalls als Monotherapie wird Atezolizumab bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*Non Small Cell Lung Carcinoma*, NSCLC) eingesetzt, die bereits eine Vortherapie erhalten haben. Bei Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-positivem NSCLC sollte diese nach Möglichkeit ein zielgerichtetes Therapieregime beinhaltet haben. Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nicht-plattenepithelialer Histologie, erhalten als Erstlinientherapie die Kombination Atezolizumab mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin. Diese Therapieregime kommen auch für Patienten mit EGFR-Mutation oder

ALK-positivem NSCLC infrage, wenn die zielgerichteten Vortherapien versagt haben. Bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nicht-plattenepithelialer Histologie, die keine EGFR- oder ALK-Mutation aufweisen, kann in der Erstlinie Atezolizumab mit nab-Paclitaxel und Carboplatin eingesetzt werden. Eine weitere zugelassene Indikation ist die Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (*Extensive Stage Small Lung Cancer*, ES-SCLC). Dabei wird Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid kombiniert. Zudem wird Atezolizumab als Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (*Triple-Negative Breast Cancer*, TNBC) eingesetzt. Die Behandlung kommt für TNBC-Patienten infrage, die bisher keine entsprechende Chemotherapie erhalten haben und deren Tumore eine PD-L1-Expression von mindestens 1 % aufweisen. Die Kombinationstherapie beinhaltet Atezolizumab und nab-Paclitaxel. Atezolizumab ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in zwei Stärken, 840 mg und 1.200 mg, in Deutschland im Handel. Die Dosierung variiert je nach Indikation. Bei UC oder in der Monotherapie bei NSCLC erhalten die Patienten Atezolizumab zu 840 mg alle zwei Wochen, 1.200 mg alle drei Wochen oder 1.680 mg alle vier Wochen. Patienten mit NSCLC, die eine Kombinationstherapie erhalten, sowie Patienten mit ES-SCLC, erhalten 1.200 mg Atezolizumab im Abstand von drei Wochen. TNBC-Patienten erhalten alle zwei Wochen 840 mg Atezolizumab (Fachinformation Tecentriq®, 2019a; 2019b).

Die Erstzulassung durch die Europäische Kommission (*European Commission*, EC) am 21. September 2017 umfasste die Behandlung des fortgeschrittenen UC und NSCLC (EMA, 2017). Die Evidenz innerhalb des ersten Zulassungsverfahrens für die Anwendung bei Patienten mit UC, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist (Erstlinie), bildet die multizentrische, offene, einarmige Phase-I-Studie IMvigor210 (Sponsor: Roche, GO29293, NCT02108652). Die relevante Kohorte 1 schließt 119 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC ein, die für eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet sind oder bei denen mindestens zwölf Monate nach Behandlung mit einem Platin-haltigen neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie-Regime eine Krankheitsprogression auftrat. Die Patienten erhielten eine Fixdosis von 1.200 mg Atezolizumab im Abstand von drei Wochen. Als primärer Endpunkt wird die objektive Ansprechrate (ORR) nach RECIST1.1-Kriterien erhoben. Die Auswertung erfolgte durch eine unabhängige Prüfungseinrichtung. Sekundäre Endpunkte sind die Dauer des Ansprechens (DOR), das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS). In Kohorte 1 sprachen 22,7 % der Patienten auf die Behandlung mit Atezolizumab an (Balar et al., 2017). Um den Effekt einordnen zu können, wurde ein indirekter Vergleich mit der randomisierten Phase II/III-Studie EORTC-30986O (Sponsor: EORTC, NCT00014274)

durchgeführt. Komparator war die kombinierte Chemotherapie mit Gemcitabin und Carboplatin (GC) (Santis et al., 2012). Bei Patienten mit fortgeschrittenem UC betrug die Ansprechrate unter GC 36 % und war somit größer als in Kohorte 1 in IMvigor210. Auch hinsichtlich des medianen PFS ist Atezolizumab unterlegen, 2,7 Monate gegenüber 5,8 Monate im GC-Arm. Für die Patientengruppe, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist, wurden im Zulassungsverfahren keine weiteren Untersuchungen vorgelegt, die harte oder patientenrelevante Endpunkte adressieren. Insgesamt sieben Mitglieder des CHMP sprachen sich gegen die Zulassung von Atezolizumab für diese Indikation aus. Sie postulierten, dass die Evidenz, einzig bestehend aus einer Phase-I-Studie, nicht ausreiche. Insgesamt erteilte der CHMP vor dem Hintergrund des besonderen therapeutischen Bedarfs für diese Patientengruppe, jedoch ein positives Votum. Weitere Daten soll die laufende multizentrische, partiell verblindete, 1:1:1-randomisierte Phase-III-Studie IMvigor130 (Sponsor: Roche, WO30070, NCT02807636) generieren, deren Ergebnisse bis Juli 2021 vorliegen sollen. Sie untersucht Patienten mit fortgeschrittenem UC, die in diesem Krankheitsstadium bisher unbehandelt waren und für die eine Cisplatin- oder Carboplatin-basierte Chemotherapie oder die Therapie mit einem *Checkpoint*-Inhibitor infrage kommt. Die Gruppe der Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist, stellt somit eine Teilpopulation dar. In einem dreiarmigen Design erhalten die Teilnehmer Atezolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cis- oder Carboplatin, eine Monotherapie mit Atezolizumab oder Placebo plus platinbasierte Chemotherapie. Coprimäre Endpunkte von IMvigor130 sind OS und PFS. Eine erste Interimsanalyse wurde bei einem Symposium des Kongresses der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (*European Society for Medical Oncology* (ESMO)) im Oktober 2019 vorgestellt (Grande et al., 2019). Das mediane OS betrug im Atezolizumab-Arm 15,7 Monate, unter Platin-basierter Chemotherapie plus Placebo 13,1 Monate, was einem HR von 1,02 entspricht (KI 95 % [0,83; 1,24]). Eine formale Testung wurde nicht durchgeführt, sodass die Ergebnisse ausschließlich deskriptiv zu bewerten sind. Ein deutlicher Vorteil zugunsten von Atezolizumab gegenüber Platin-basierter Chemotherapie zeichnet sich nicht ab. Atezolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie erzielte hingegen ein höheres PFS als die Placebo-kombinierte Platinchemotherapie von 8,2 Monaten vs. 6,3 Monaten mit einem HR von 0,82 (KI 95 % [0,70; 0,96]). Im Mai 2018 schränkte die EC die Zulassung für Atezolizumab in der Erstlinientherapie des metastasierten UC auf das Vorliegen einer mindestens 5 %igen PD-L1 Expression ein. Ausschlaggebend dafür war eine Zwischenauswertung von IMvigor130, die ergab, dass die Überlebensraten bei Patienten mit weniger als 5%iger PD-L1-Expression wesentlich geringer waren, als bei Patienten mit höherer PD-L1-Expression (EMA, 2018c).

Für Patienten, die zuvor bereits eine Chemotherapie erhalten haben, wurden die Ergebnisse der multizentrischen, offenen, 1:1-randomisierten Phase-III-Studie IMvigor 211 (Sponsor: Roche, GO29294, NCT02302807) zugrunde gelegt. Untersucht wurde die Behandlung mit 1.200 mg alle drei Wochen im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Prüfarztes mit Vinflunin, Docetaxel oder Paclitaxel. Primärer Endpunkt in IMvigor211 war das OS, das einem hierarchischen Testverfahren unterlag. Erhoben wurde das OS in Abhängigkeit zur PD-L1-Expression. Gemäß Studienprotokoll musste das Ergebnis für Patienten mit mindestens 5 %iger Expressionsrate signifikant sein, um weitere Auswertungen vornehmen zu können. Das mediane OS dieser übergeordneten Patientengruppe betrug mit Atezolizumab-Therapie 11,1 Monate gegenüber 10,6 Monaten bei Chemotherapie. Mit einem HR von 0,87 (KI 95 % [0,63; 1,21]) und einem stratifizierten *Long-Rank*-p-Wert von 0,41, war das Ergebnis nicht signifikant und die Auswertungen für weitere Patientengruppen ausschließlich deskriptiv: Für die ITT-Population betrug das OS 8,6 Monate im Atezolizumab-Arm und 8,0 Monate unter Chemotherapie, HR 0,85 (KI 95 % [0,73; 0,99]). Auch hinsichtlich des PFS war Atezolizumab nicht überlegen. Im Interventionsarm betrug das PFS 2,1 Monate, in der Vergleichsgruppe waren es vier Monate, das stratifizierte HR betrug 1,10 (KI 95 % [0,95; 1,26]) (EMA, 2017; Hoffman-La Roche, 2018). Die HrQoL wurde anhand des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 gemessen. Ergebnisse dazu sind kaum publiziert. Das IQWiG postuliert im Gutachten zur frühen Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet UC keinen Vorteil zugunsten von Atezolizumab für diesen Endpunkt (IQWiG, 2017). Weitere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab bei fortgeschrittenem UC generiert die multizentrische, einarmige Phase-IIIb-Studie SAUL (Sponsor: Roche, MO29983, NCT02928406). Im Gegensatz zu den Zulassungsstudien adressiert SAUL eine in ihren Merkmalen breitere Population: 1.004 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Karzinom des Harntraktes mit schlechterem Allgemeinzustand (Performance Status 0 bis 2) und stabilen ZNS-Metastasen. Eine erste Interimsanalyse ergab ein medianes OS von 8,7 Monaten (KI 95 % [7,8; 9,9]) und 2,2 Monate (KI 95 % [2,1; 2,4]) für das mediane PFS. Diese Resultate entsprechen den Effektgrößen, die in IMvigor211 beobachtet wurden. Eine Subgruppenanalyse zeigt einen teilweise beträchtlichen Einfluss von Komorbiditäten: Bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG PS 2, n = 101) betrug das OS 2,3 Monate (KI 95 % [1,6; 2,6]) und war somit im Vergleich zur ITT-Population um den Faktor 4 geringer. Weitere Effektmodifikationen deuten sich auch für Patienten mit ZNS-Metastasen: OS = 3,7 Monate, Nierenfunktionsstörungen: OS = 5,7 Monate oder auch gleichzeitiger Kortikosteroid-Therapie: OS = 4,2 Monate an, sind jedoch aufgrund der geringen Patientenzahlen schwer interpretierbar (Sternberg et al., 2019).

Gegenstand der Zulassung vom 21. September 2017 war zudem die Monotherapie erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positiven Tumoren sollten vor der Therapie mit Atezolizumab bereits eine zielgerichtete Therapie erhalten haben (EMA, 2017). Grundlegend für die Zulassung waren die Ergebnisse der multizentrischen, offenen, 1:1-randomisierten Phase-III-Studie OAK (Sponsor: Roche, GO28915, NCT02008227) sowie der offenen, multizentrischen, 1:1-randomisierten Phase-II-Studie POPLAR (Sponsor: Roche, GO28753, NCT01903993). In OAK wurden Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung von Atezolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie mit Docetaxel untersucht. Eine Gesamtheit von 1.225 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC plattenepithelialer und nicht-plattenepithelialer Histologie und Krankheitsprogression trotz Platin-basierter Chemotherapie wurde unter Berücksichtigung der PD-L1-Expression in zwei Gruppen randomisiert. Die Patienten erhielten 1.200 mg Atezolizumab oder 75 mg/m² KOF Docetaxel alle drei Wochen. Im Verlauf von OAK nahm der pU Protokolländerungen vor, die die Teilnehmerzahl und den Biomarker PD-L1 betrafen. Es ergeben sich zwei Datenschnitte, für die primäre Analysepopulation (n = 850) und die sekundäre Analysepopulation (n = 1.225). Im Zulassungsverfahren legte der pU die Daten der primären Analysepopulation vor (EMA, 2017). Im Folgenden sollen die Ergebnisse der sekundären Analysepopulation dargestellt werden, um den derzeitigen Erkenntnisstand zu berücksichtigen. Primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das OS. Die Patienten profitierten diesbezüglich von der Behandlung mit Atezolizumab, die mit einem Überlebensvorteil von 3,5 Monaten assoziiert war. Das OS im Atezolizumab-Arm betrug 13,3 Monate gegenüber 9,8 Monaten im Docetaxel-Arm. Das stratifizierte HR betrug 0,80 (KI 95 % [0,70; 0,92]), der p-Wert 0,0012 (Fehrenbacher et al., 2018b). Die differenzierte Analyse zeigt, dass der PD-L1-Status das Effektausmaß beeinflusst. Patienten deren Tumorzellen oder Tumor-infiltrierende Immunzellen weniger als 1 % PD-L1 exprimieren, profitierten nicht signifikant von der Atezolizumab-Therapie. Das OS der Interventionsgruppe betrug 11,8 Monate, in der Docetaxel-Gruppe 8,9 Monate, was einem HR von 0,84 (KI 95 % [0,69; 1,03]) bei einem p-Wert von 0,0887 entspricht. Weitere Effektmodifikationen sind die Tumorhistologie, Anzahl der Vortherapien und das Vorliegen einer EGFR-Mutation. Patienten mit NSCLC nicht-plattenepithelialer Histologie (n = 904) profitierten in höherem Ausmaß als Patienten, deren Tumore eine plattenepitheliale Histologie aufweisen (n = 321). Bei Vorliegen einer nicht-plattenepithelialen Histologie betrug das OS 14,3 Monate mit Atezolizumab gegenüber 11,4 Monate mit Docetaxel, HR 0,79 (KI 95 % [0,68; 0,93]). Bei Patienten mit plattenepithelialer Histologie war der Überlebensvorteil geringer und statistisch nicht gesichert: 9,2 Monate mit Atezolizumab vs. 7,8 Monaten mit Docetaxel, HR 0,79 (KI 95 % [0,62; 1,01]). Weitere Effektunsicherheiten liegen für Patienten mit EGFR-Mutation: HR 1,19 (KI 95 %

[0,72; 1,97]) und Patienten mit zwei Vortherapien HR 0,86 (KI 95 % [0,65; 1,13]) vor (Fehrenbacher et al., 2018a). Die HRQoL wurde in OAK mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Bewertet wurde die Zeit bis zur Verschlechterung der HRQoL. Die Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studienarmen HR 0,94 (KI 95 % [0,72; 1,24]) (Bordoni et al., 2018). Aufgrund des offenen Studiendesigns ist eine Verzerrung der patientenbezogenen Endpunkte nicht auszuschließen. Im Europäischen Bewertungsbericht wurden zudem die Ergebnisse der Phase-II-Studie POPLAR einbezogen, die 278 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC untersuchte, die während oder nach einer Platin-basierten Chemotherapie eine Krankheitsprogression entwickelt hatten. Stratifiziert nach PD-L1-Expression, erhielten die Patienten alle 21 Tage 1.200 mg Atezolizumab oder 75 mg/m² KOF Docetaxel. Hinsichtlich des OS der ITT-Population war Atezolizumab signifikant überlegen. Die Patienten überlebten im Mittel drei Monate länger, 12,6 Monate gegenüber 9,7 Monate HR 0,69 (KI 95 % [0,52; 0,92]), p-Wert 0,04 (Fehrenbacher et al., 2016). Wie in OAK wird eine PD-L1 bedingte Effektmodifikation deutlich: Für Patienten, deren Tumorzellen oder Tumor-infiltrierende Immunzellen weniger als 1 % PD-L1 exprimieren, war das mediane OS in beiden Behandlungsarmen gleich und betrug 9,7 Monate, HR 1,04 (KI 95 % [0,62; 1,75]), p-Wert 0,871 (Fehrenbacher et al., 2016).

Für die Analyse des Sicherheitsprofils im Europäischen Bewertungsdossier wurden die Daten mehrerer Studien zusammengefasst. Dabei gingen die Ergebnisse von insgesamt 2.160 Patienten ein, davon 524 mit UC und 1.636 mit NSCLC. Die häufigsten AE waren Fatigue (35,4 %), verminderter Appetit (25,5 %), Übelkeit (22,9 %), Atemnot (21,8 %), Durchfall (21,8 %), Ausschlag (18,6 %), Fieber (18,3 %), Erbrechen (15,6 %), Gelenkschmerzen (13,8 %) und Juckreiz (13,8 %). Die häufigsten autoimmunen AE waren Schilddrüsenunterfunktion und Lungenentzündung, wobei letztere häufiger bei Patienten mit NSCLC beobachtet wurde. In der Gesamtschau war in IMvigor211 (UC), OAK (NSCLC) und POPLAR (NSCLC) Atezolizumab besser verträglich als die Chemotherapie (EMA, 2017).

Die EC genehmigte zwei weitere Zulassungsvariationen im Anwendungsgebiet NSCLC, beide in der Erstliniensituation. Die Erweiterung vom 5. März 2019 umfasst die Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem NSCLC nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist die Therapie nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden (EMA, 2019a). Seit 3. September 2019 ist Atezolizumab zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin indiziert. Die Therapie kommt für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC infra-

ge, deren Tumore eine nicht-plattenepitheliale Histologie und keine EGFR- und ALK-Mutationen aufweisen (EMA, 2019b). Kernevidenz für die Kombinationstherapie von Atezolizumab mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin ist die multizentrische, offene, kontrollierte, 1:1:1-randomisierte Phase-III-Studie IMpower150 (Sponsor: Roche, GO29436, NCT02366143). Untersucht wurden 1.202 Chemotherapie-naive Patienten mit metastasiertem NSCLC nicht-plattenepithelialer Histologie, die nach Geschlecht, Vorhandensein von Lebermetastasen und PD-L1-Expression der TC und IC stratifiziert randomisiert wurden. Die Patienten in Arm A (*APC*) erhielten vier bis sechs 21-Tage-Zyklen 1.200 mg Atezolizumab mit Paclitaxel und Carboplatin (Induktionsphase) und anschließend eine Erhaltungstherapie mit 1.200 mg Atezolizumab alle drei Wochen. In Arm B (ABCP) wurden während der Induktionsphase vier bis sechs Zyklen 1.200 mg Atezolizumab mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin verabreicht. Die Erhaltungstherapie bestand aus der Kombination von Atezolizumab plus Bevacizumab alle drei Wochen. Patienten aus Arm C (BCP) erhielten in der Induktionsphase vier bis sechs 21-tägige Zyklen Bevacizumab plus Carboplatin plus Paclitaxel und in der Erhaltungsphase Bevacizumab. Primäre Wirksamkeitsendpunkte waren PFS, das per Prüfarzt nach RECIST1.1-Kriterien bewertet wurde und das OS. Hinsichtlich des PFS war die Vierfachtherapie überlegen, mit 8,4 Monaten gegenüber 6,8 Monaten in BCP. Das HR beträgt 0,59 (KI 95 % [0,50; 0,69]) der p-Wert < 0,0001. Das mediane OS betrug 19,8 Monate im ABCP-Arm und 14,9 Monate im BCP-Arm, was einem HR von 0,76 (KI 95 % [0,63; 0,93]) bei einem p-Wert von 0,006 entspricht. Das Studienprotokoll sah zudem die Analyse für Patienten der Wildtyp (WT)-Population ohne EGFR- oder ALK-Mutation vor, die insgesamt 1.040 Patienten umfasst. Die Auswertungen bestätigen die vorteilhaften Effekte der Vierfachkombination gegenüber BCP auf das PFS, das OS ist hingegen nicht mehr signifikant 0,78 (KI 95 % [0,64; 0,96]) mit einem p-Wert < 0,0164 (Socinski et al., 2018a). Ursächlich für diese Beobachtung könnte der Ausschluss der EGFR/ALK-Mutation-positiven Patienten sein, die, wie die präspezifizierte Subgruppenanalyse aufzeigt, in höherem Ausmaß von der Vierfachtherapie profitieren, HR 0,54 (KI 95 % [0,29; 1,03]) (Socinski et al., 2018a). Aus Sicht des CHMP waren die vorteilhaften Effektmodifikationen bei Patienten mit Lebermetastasen, OS: HR 0,52 (KI 95 % [0,33; 0,82]) und zielgerichtet vorbehandelten Patienten mit EGFR- oder ALK-Mutation, PFS: HR 0,61 (KI 95 % [0,52; 0,72]) bedeutsam. Für diese Patientengruppe besteht nach Einschätzung des Ausschusses ein hoher therapeutischer Bedarf (EMA, 2019a). IMPower150 untersucht die Fragestellung, ob die zusätzliche Gabe von Atezolizumab die Wirksamkeit der Kombination aus Angiogenese-Inhibitor und platinbasierter Chemotherapie verbessert. Die Gegenüberstellung aller drei Studienarme ist im Studienprotokoll nicht vorgesehen. Im mündlichen Anhörungsverfahren zur Nutzenbewertung von Atezolizumab plus nab-Paclitaxel und Carboplatin betonte ein Vertreter der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO), dass

der Vergleich aller drei Patientengruppen hinsichtlich der Endpunkte Lebensqualität und UE relevante Daten hätte generieren können. Nach Auffassung des Experten trüge in der Versorgung insbesondere Bevacizumab maßgeblich zu mehr Nebenwirkungen bei (G-BA, 2020a). Die Kurzpräsentation der Ergebnisse eines zweiten Datenschnitts untermauert diese Einschätzung, UE Grad 3 und 4 treten unter BCP häufiger auf als unter ACP, 49 % vs. 43 %. Unter Vierfachtherapie betrug das Risiko 57 % (Socinski et al., 2018b). Die Auswertungen im Europäischen Beurteilungsbericht zeigen, das ABCP in der Gesamtschau eine höhere Belastung für die Patienten darstellt. Insbesondere während der Erhaltungsphase werden Unterschiede zwischen den Therapieregimen deutlich. In dieser Phase beträgt das Risiko für UE Grad 3 bis 4 in ACP und BCP 23 % gegenüber 37 % in ABCP. SAE wurden ebenfalls häufiger unter ABCP beobachtet, 44 % gegenüber 34,3 % in BCP und 39,3 % in ACP (EMA, 2019a). Der Ausschuss hob hervor, dass bei Patienten ab 65 Jahren häufiger UE beobachtet wurden. Er weist zudem auf spezielle UE hin, die unter ABCP auftreten: Immunbedingte Hypo- oder Hyperthyreose, Hepatitis und Pneumonitis. Die HrQoL wurde anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30/LC13 erfasst. Auswertungen dazu sind nicht publiziert und ausschließlich im europäischen Beurteilungsbericht analysiert worden. In keinem der drei Studienarme wurden klinisch relevante Verbesserungen der HrQoL beobachtet.

Grundlegend für die Zulassung der Kombinationstherapie mit nab-Paclitaxel und Carboplatin waren die Ergebnisse der multizentrischen, offenen, (2:1) randomisierten Phase-III-Studie IMpower130 (Sponsor: Roche, GO29537, NCT02367781). Die Studie verglich die Wirksamkeit von 1.200 mg Atezolizumab plus nab-Paclitaxel plus Carboplatin mit nab-Paclitaxel plus Carboplatin. Eingeschlossen wurden 723 erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem nichtplattenepithelialem NSCLC im Stadium IV, die bislang keine entsprechende Therapie erhalten hatten und einen guten Allgemeinzustand (ECOG-PS ≤ 1) aufwiesen. Beide Patientengruppen erhielten jeweils vier oder sechs Therapiezyklen (Induktionsphase) und im Anschluss bzw. bei Krankheitsprogression eine Erhaltungstherapie mit Atezolizumab im Interventionsarm und BSC oder Pemetrexed im Vergleichsarm. Im Zulassungsverfahren wurden insbesondere die Ergebnisse der ITT-WT-Population herangezogen (n = 679). OS und PFS waren coprimäre Wirksamkeitsendpunkte in IMpower130. Das OS im Interventionsarm betrug 18,6 Monate gegenüber 13,9 Monaten bei nab-Paclitaxel plus Carboplatin, was einem HR von 0,79 (KI 95 % [0,64; 0,95]) mit einem p-Wert von 0,033 entspricht. Das PFS, das von den Prüfärzten nach RECIST1.1-Kriterien erhoben wurde, betrug 7,0 Monate in der Gruppe Atezolizumab plus Chemotherapie und 5,5 Monate in der Vergleichsgruppe, das HR beträgt 0,64 (KI 95 % [0,54; 0,77]), p < 0,0001. Der pU reichte zudem eine explorative Analyse zum OS für einen späteren Datenschnitt ein. Der Punktschätzer bleibt zwar konstant, das HR beträgt 0,82, der Erwartungsbereich KI

95 % [0,67; 1,01] erreicht jedoch Werte ≥ 1. Für den zweiten Datenschnitt besteht daher eine Effektunsicherheit für den Wirksamkeitsendpunkt OS. Auswertungen zur HrQoL, die via EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen gemessen wurden, sind nicht vollständig publiziert. Analysen des IQWiG zur HrQoL in IMpower130 ergeben einen Vorteil für den Endpunkt „soziale Funktion“ in Abhängigkeit vom Raucherstatus, für die Subgruppe der Nie-Raucher in erheblichem Ausmaß. Für Patienten mit Lebermetastasen liegen hingegen für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und kognitive Funktion negative Effekte vor (IQWiG, 2020). Auch hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte profitieren Patienten mit Lebermetastasen kaum von der Atezolizumab-Kombinationstherapie. Für das OS beträgt das HR 0,92 (KI 95 % [0,59; 1,47]), für das PFS HR 1,04 (KI 95 % [0,63; 1,72]) (West et al., 2019; EMA, 2019b). UE und SUE traten in der Atezolizumab-Gruppe häufiger auf. UE Grad 3 oder höher traten bei 85,8 % der Patienten mit Atezolizumab-Kombinationstherapie auf gegenüber 76,3 % in der Vergleichsgruppe. Insbesondere Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie waren im Atezolizumab-Arm häufiger. Infolge der Neutropenien war das Risiko für Infektionen Grad 3 oder größer unter der Dreifachtherapie etwa doppelt so hoch. Immunvermittelte UE waren im Prüfarm häufiger. Immunvermittelte Hypophysitis, Nebenniereninsuffizienz, Meningoenzephalitis und Nephritis traten ausschließlich unter Atezolizumab-Kombinationstherapie auf. 26,4 % der Patienten brachen die Behandlung mit Atezolizumab ab, in der Vergleichsgruppe waren es 22,0 % (EMA, 2019b).

Am 26. August 2019 genehmigte die EC die Zulassung in Kombination mit nab-Paclitaxel für die Behandlung des nicht-resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC bei Erwachsenen, deren Tumore mindestens 1 % PD-L1 exprimieren und die keine vorherige Chemotherapie erhalten haben. Die Zulassung definiert das Dosierungsschema mit 840 mg i. v. an Tag 1 und 15 eines 28tägigen Zyklus (EMA, 2019c). Kernevidenz im Europäischen Beurteilungsbericht ist die multizentrische, doppelblinde, 1:1-randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie IMpassion130 (Sponsor: Roche, WO29522, NCT02367794). Insgesamt 902 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in zwei Studienarme randomisiert und erhielten an Tag 1 und Tag 15 eines 28tägigen Behandlungszyklus eine Infusion mit 840 mg Atezolizumab oder Placebo und an den Tagen 1, 8 und 15 100 mg/m² KOF nab-Paclitaxel. Coprimäre Wirksamkeitsendpunkte waren das per Prüfarzt nach RECIST1.1.-Kriterien bewertete PFS und OS der ITT-Population sowie der Teilpopulation der Patienten mit mindestens 1%iger PD-L1-Expression. Das PFS der Patienten mit PD-L1-Status ≥ 1 % im Atezolizumab-Arm war gegenüber der Vergleichsgruppe signifikant um 2,5 Monate verlängert, 7,5 Monate vs. 5,0 Monate, bei einem HR von 0,62 (KI 95 % [0,49; 0,78]) und p-Wert kleiner 0,0001. Für die ITT-Population ist der Effekt etwas schwächer ausgeprägt. Das PFS im Prüfarm beträgt 7,2 Monate gegenüber 5,5 Monate im Vergleichsarm, was einem HR von 0,8 (KI

95 % [0,69; 0,92]), p-Wert = 0,0025 entspricht. Diese Beobachtung könnte auf die Ergebnisse der Patienten mit PD-L1 < 1 % zurückzuführen sein, die in geringerem und nicht signifikantem Ausmaß profitierten, HR 0,94 (KI 95 % [0,78; 1,13]) (Schmid et al., 2018). Das mediane OS der ITT-Population lag im Prüfarm bei 21,3 Monaten gegenüber 17,6 Monaten in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied war nicht signifikant, das HR betrug 0,84 (KI 95 % [0,69; 1,02]), der p-Wert betrug 0,08. Die Auswertung eines zweiten Datenschnitts vom 2. Januar 2019 zeigte ebenfalls keinen signifikanten Vorteil hinsichtlich des OS der ITT-Population, HR 0,86 (KI 95 % [0,72; 1,02]), p = 0,078 (Schmid et al., 2020). Patienten, die bereits eine (neo)adjuvante Therapie erhalten haben, profitieren in der Subgruppenanalyse weniger von Atezolizumab. Der Anteil von Patienten mit kontrollierten Hirnmetastasen war in IMpassion130 gering. Dennoch ist bemerkenswert, dass sie nicht von der Atezolizumab-Kombinationstherapie profitierten. Das OS im Prüfarm betrug 2,2 Monate (n = 15) gegenüber 5,6 Monaten (n = 11) in der Vergleichsgruppe, was einem HR von 1,40 (KI 95 % [0,57; 3,44]) entspricht. Die HrQoL wurde anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Die Auswertung ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in IMpassion130 (Adams et al., 2020). Das Verträglichkeitsprofil von Atezolizumab plus nab-Paclitaxel ist ungünstiger als unter Monotherapie mit nab-Paclitaxel. Die häufigsten AE waren Haarausfall, Fatigue, Übelkeit, Durchfall, Anämie, Obstipation und Neutropenie. UE Grad 3-4, die unter Atezolizumab-Kombination häufiger beobachtet wurden, sind periphere Neuropathie (5,5 % vs. 2,7 %) und eine verminderte Neutrophilenanzahl (4,6 % vs. 3,4 %). SUE wurden häufiger in der Atezolizumab-Gruppe beobachtet, 5,3 % vs. 2,1 % und waren insbesondere Pneumonitis (2,2 %), Harnwegsinfektionen (1,1 %), Fieber (1,1 %) und Atemnot (1,1 %). Der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von Toxizitäten abbrachen, betrug 6,4 % in der Atezolizumab- und 1,4 % in der Placebogruppe (EMA, 2019c; Schmid et al., 2020). Sowohl der CHMP als auch der G-BA bezweifelten die Eignung von nab-Paclitaxel als versorgungsrelevanten Komparator. Der CHMP verweist daher auf die derzeit laufende multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie IMpassion131 (Sponsor: Roche, MO39169, NCT03125902). Die Studie untersucht voraussichtlich 600 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, um die Wirksamkeit der Kombination Atezolizumab plus Paclitaxel mit Paclitaxel plus Placebo zu vergleichen. Erste Ergebnisse sollen 2021 vorliegen (Hoffman-La Roche, 2020).

Am 3. September 2019 stimmte die EC der vorerst letzten Zulassungserweiterung zu. Sie umfasst die Kombination mit Carboplatin und Etoposid zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit ES-SCLC (EMA, 2019d). Wirksamkeit und Sicherheit bei ES-SCLC untersuchte die multizentrische, doppelblinde, 1:1-randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie IMpower133 (Sponsor: pU,

GO30081, NCT02763579) mit 403 Patienten. Das Studienprotokoll definierte zwei Behandlungsschemata, die sich jeweils in eine Induktionsphase aus vier 21 Tage-Zyklen und eine Erhaltungsphase mit 21-tägigen Zyklen gliederten. Während der Induktionsphase erhielten die Patienten an Tag 1 des Zyklus 1.200 mg Atezolizumab oder Placebo und Carboplatin. Etoposid wurde an den Tagen 1 bis 3 verabreicht. In der Erhaltungsphase wurden die Patienten mit 1.200 mg Atezolizumab oder Placebo bis zur Krankheitsprogression weiterbehandelt. Coprimäre Endpunkte in IMpower133 waren OS und PFS. Die Primäranalyse erfolgte zu einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,9 Monaten (Datenschnitt vom 24. April 2018) und zeigt eine Überlebensverlängerung durch Atezolizumab um zwei Monate. Das OS im Prüfarm betrug 12,3 Monate gegenüber 10,3 Monate in der Vergleichsgruppe, das stratifizierte HR entspricht 0,70 (KI 95 % [0,54; 0,91]) bei einem p-Wert von 0,007. Effektmodifikationen liegen für die Merkmale Vorhandensein von Gehirnmetastasen, Alter und Vorliegen von Lebermetastastasen vor. Patienten mit Gehirnmetastasen (n = 35) profitieren nicht von der Atezolizumab-Kombinationstherapie, HR: 1,07 (KI 95 % [0,47; 2,43]). Geringere Wirkungen liegen bei Patienten über 65 Jahren (46 %), HR: 0,92 (KI 95 % [0,64; 1,32]), und Patienten mit Lebermetastasen HR: 0,81 (KI 95 % [0,55; 1,20]) vor. Auswertungen zum PFS ergaben keinen gesicherten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Im Atezolizumab-Arm betrug das mediane PFS 5,2 Monate vs. 4,3 Monate in der Vergleichsgruppe, HR 0,77 (KI 95 % [0,62; 0,96]), p = 0,02 (Horn et al., 2018). Eine weitere Analyse wurde nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22,9 Monate (Datenschnitt 24. Januar 2019) durchgeführt. Das mediane OS ist im Vergleich zur Primäranalyse unverändert, 12,3 Monate vs. 10,3 Monate, das HR ist mit 0,76 (KI 95 % [0,60; 0,95]) größer und statistisch nicht signifikant, p = 0,0154 (Reck et al., 2019). Auswertungen zur HrQoL, die in IMpower133 per EORTC QLQ-C30 erhoben wurden, zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Mansfield et al., 2020). Die häufigsten UE waren Anämie (39 %), Neutropenie (36 %), Haarausfall (36 %), Übelkeit (35 %), Obstipation (28 %) und Fatigue (26 %), die bekanntermaßen im Rahmen einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie mit Etoposid auftreten. Im Vergleich zur Chemotherapie kam es unter der Triple-Therapie mit Atezolizumab häufiger zu Schilddrüsenunterfunktion (10 % vs. 0,5 %), Appetitverlust (27 % vs. 18 %), Anämie (43 % vs. 35 %) und Übelkeit (38 % vs. 33 %). Auch UE-bedingte Therapieabbrüche waren in der Atezolizumab-Gruppe häufiger mit 11 % vs. 3 %. Immunvermittelte UE waren im Prüfarm ebenfalls häufiger mit 39,9 % vs. 24,5 %, wie auch immunvermittelte UE CTCAE Grad 3 und 4 mit 8,1 % vs. 2,6 %, z. B. immunvermittelter Ausschlag (18,7 % vs. 10,2 %), Schilddrüsenunterfunktion (12,6 % vs. 0,5 %) und Hepatitis (7,1 % vs. 4,6 %) (EMA, 2019d; Mansfield et al., 2020).

Am 16. März 2018 veröffentlichte der G-BA seinen Beschluss über die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V zu Atezolizumab. Die Bewertung erfolgte für das erste von der EC zugelassene Anwendungsgebiet, die Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-haltiger Chemotherapie bzw. in der Erstlinie bei Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie infrage kommen. Als zVT legte der G-BA eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes fest. Für die Bewertung des Zusatznutzens bei Patienten, die Atezolizumab als Erstlinientherapie erhalten, legte der pU die Daten einer Kohorte der bereits zulassungsrelevanten IMvigor210-Studie vor. Wie bereits im europäischen Zulassungsverfahren strebte der pU einen historischen Vergleich an, dem der G-BA nicht zustimmte. Für die **Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden UC** bei Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet ist, sah der G-BA einen **Zusatznutzen als nicht** belegt an (G-BA, 2018c). Für Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie definierte der G-BA eine zVT in Abhängigkeit der Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs. Für Patienten, bei denen innerhalb von sechs Monaten ein Rezidiv auftritt (Frührezidiv) wurde als zVT die Behandlung mit Vinflunin bestimmt. Für Patienten mit Spätrezidiv (6 bis 12 Monate) kommt die Behandlung mit Vinflunin ebenso in Betracht wie eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie. Die Bewertung erfolgte für eine relevante Teilpopulation aus der zulassungsrelevanten Studie IMvigor211, die sich aus 252 Patienten des Prüf- und 250 Patienten aus dem Vergleichsarm rekrutiert, die die zVT Vinflunin erhielten. Aufgrund der vorteilhaften Ergebnisse in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen, die insbesondere weniger Chemotherapie-assoziierte zytotoxische Effekte aufzeigten, stellte der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** fest (G-BA, 2018c). Nachdem die EC die Zulassung auf Patienten mit mindestens 5%iger PD-L1-Expression beschränkt hatte, wurde der Zusatznutzen erneut bewertet. Gegenstand der Bewertung waren die Patienten der Erstlinie, die nicht für eine Behandlung mit Cisplatin geeignet sind und deren Tumore eine PD-L1-Expression von mindestens 5 % aufweisen. Wie bereits im Verfahren von 2018 wurde als zVT eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes definiert. Der pU legte keine geeigneten Daten vor, sodass der G-BA erneut **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** feststellte. Der G-BA befristetet den Beschluss bis zum 1. Oktober 2021, um die Ergebnisse aus der laufenden Phase-III-Studie einbeziehen zu können (G-BA, 2019). Ebenfalls am 16. März 2018 veröffentlichte der G-BA seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Atezolizumab bei der Therapie des NSCLC bei Patienten nach vorheriger Chemotherapie (G-BA, 2018a). Der G-BA kategorisiert zwei relevante Patientengruppen in Abhängigkeit von der zVT: Der Zusatznutzen wurde bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bewertet, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab oder Pembrolizumab nach vorheriger Chemotherapie angezeigt ist, und für Patienten,

für die eine bestmögliche Therapie nach Maßgabe des Arztes (*Best Supportive Care*, BSC) infrage kommt. Der pU legte die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studie OAK vor, die Atezolizumab und Docetaxel verglich. Die Patienten im Atezolizumab-Arm profitierten hinsichtlich der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber der zVT Docetaxel. Effekte zuungunsten von Atezolizumab lagen für spezifische UE, die immunvermittelten UE und schwere immunvermittelte UE (CTCAE Grad ≥ 3) vor. In der Gesamtschau stellte der G-BA **einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Atezolizumab gegenüber der zVT Docetaxel fest (G-BA, 2018b). Für Patienten, für die eine BSC infrage kommt, legte der pU keine geeigneten Daten vor. Der G-BA postulierte für diese Patientengruppe **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** (G-BA, 2018b).

Am 2. April 2020 veröffentlichte der G-BA vier Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung von Atezolizumab, die aufgrund einiger Zulassungserweiterungen initiiert worden waren. Zwei Beschlüsse adressierten die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC: Die Beurteilung des Zusatznutzens für die Vierfachkombination Atezolizumab plus Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten mit metastasierten NSCLC mit nichtplattenepithelialer Histologie erfolgte anhand zweier Patientengruppen. Für Erwachsene mit NSCLC nichtplattenepithelialer Histologie, die einen *Tumor Proportion Score* (TPS) ≥ 50 % sowie keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, wurde die Pembrolizumab-Monotherapie als zVT bestimmt. Für Patienten mit TPS < 50 % oder bei Vorliegen einer EGFR- oder ALK-Mutation und nach Vorbehandlung mit einer zielgerichteten Therapie umfasste die zVT unterschiedliche Therapieregime. Infrage kamen Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed), die Behandlung mit Carboplatin und nab-Paclitaxel oder die Kombination von Pembrolizumab mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie. Für die Bewertung von Atezolizumab für die Erstlinienbehandlung des NSCLC bei Patienten mit TPS ≥ 50 % und ohne EGFR- oder ALK-Mutation legte der pU keine Daten vor, die die zVT berücksichtigen. Der G-BA stellte für diese Patientengruppe im Vergleich zu Pembrolizumab **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** fest. Für Patienten TPS < 50 % oder mit einer EGFR- oder ALK-Mutation legte der pU die Auswertungen zweier Studienarme der zulassungsrelevanten Studie IMpower150 vor, die die Wirksamkeit der Vierfachtherapie mit den Kombinationen Atezolizumab plus Paclitaxel und Carboplatin gegenüber Bevacizumab mit Paclitaxel plus Carboplatin verglich. Der pU strebte einen indirekten Vergleich mit der offenen, kontrollierten, randomisierten Phase-III-Studie E4599 (Sponsor: National Cancer Institute, NCT00021060) an, den der G-BA als ungeeignet zurückwies. Der G-BA stellte daher **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** für die Vierfachtherapie **Atezolizumab plus Bevacizumab,**

Paclitaxel und Carboplatin gegenüber der zVT fest (G-BA, 2020c). Für die Bewertung der Kombination von Atezolizumab mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben, definierte der G-BA zwei Patientengruppen. Für erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem TPS von ≥ 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen wurde eine zVT mit Pembrolizumab festgelegt. Bei Patienten mit TPS ≤ 50 % umfasste die zVT unterschiedliche Therapieregime. Infrage kamen Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum, die Behandlung mit Carboplatin und nab-Paclitaxel oder die Kombination von Pembrolizumab mit Pemetrexed und Platin-haltiger Chemotherapie (G-BA, 2020b). Für die Bewertung von Atezolizumab für die Erstlinienbehandlung des NSCLC bei Patienten mit TPS ≥ 50 % legte der pU keine Daten vor, die die zVT berücksichtigen. Der G-BA stellte für diese Patientengruppe im Vergleich zu Pembrolizumab **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** fest. Für die Patienten mit einem TPS < 50 % legte der pU die Daten der zulassungsrelevanten offenen Phase-III-Studie IMpower130 vor, die Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin mit der Kombination nab-Paclitaxel und Carboplatin verglich. Gesicherte Vorteile liegen für die Endpunkte Mortalität, Symptomatik, Gesundheitszustand und Lebensqualität vor. Für die Endpunkte schwere UE (Grad 3 und 4) sowie spezifische UE, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Untersuchungen, Synkope und Dyspnoe liegen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Atezolizumab vor. In der Gesamtschau stellte der G-BA daher **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** für die Kombinationstherapie mit Atezolizumab gegenüber der zVT nab-Paclitaxel und Carboplatin fest (G-BA, 2020b). Der G-BA bewertete zudem das neue Anwendungsgebiet, die Behandlung des nicht-resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC bei therapienaiven erwachsenen Patienten, deren Tumore mindestens 1 % PD-L1 exprimieren. Als zVT bestimmte der G-BA eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassung. Der pU legte die Ergebnisse der zulassungsrelevanten IMpassion130 vor, in der die Kombination Atezolizumab plus nab-Paclitaxel mit nab-Paclitaxel plus Placebo verglichen wird. Vorteile bestehen für die Endpunktkategorie Mortalität. Für Symptomatik und Nebenwirkungen liegen Effekte zuungunsten von Atezolizumab vor. Zudem schätzt der G-BA den Komparator in IMpassion130 als bedingt geeignet ein, was die Einschätzung der Effektrelevanz zusätzlich erschwert. Zusammenfassend stellte der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** fest (G-BA, 2020e). Für das Bewertungsverfahren zum neuen Anwendungsgebiet der Kombination von Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit SCLC im fortgeschrittenen Stadium definierte der G-BA als zVT

die Kombination von Cisplatin oder Carboplatin mit Etoposid. Der pU legte Auswertungen der zulassungsrelevanten IMPassion133 vor. Die Patienten im Prüfarm erhielten vier Zyklen Atezolizumab plus Carboplatin und Etoposid, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Atezolizumab allein. Im Vergleichsarm erhielten die Patienten vier Zyklen Carboplatin plus Etoposid plus Placebo gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Placebo. Vorteile für den Endpunkt Mortalität stehen nachteilige Effekte bei Nebenwirkungen gegenüber, sodass der G-BA im Vergleich zu Carboplatin plus Etoposid einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** feststellte (G-BA, 2020d).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
UC: hoher therap. Bedarf, überschaubare Datenlage, *1st line* keine Phase III-Studien, *2nd line* kein sign. Vorteil gegenü. zVT für OS, PFS ***2nd line* NSCLC**: Vorteile hinsichtlich harter Endpunkte vgl. Chemotherapie ***1st line* NSCLC**: **Kombi Bevacizumab + Carboplatin + Paclitaxel** Vorteile bei OS, PFS keine Verbesseserung. HrQoL, Patienten ≥ 65 Jahre höheres Risiko für UE, mehr UE und SUE Grad 3/4 **Kombi nab-Paclitaxel/ Carboplatin**: Vorteile für harte Endpunkte, f. Lebermetastasen, kein Vorteil bei OS+PFS und Nachteil bei HrQoL, mehr UE und SUE im Vergleich mit zVT; Datenlage f. Hirnmetastasen ungenügend **TNBC**: Vorteil für PFS, f. OS nicht sign., Versorgungsrelevanz der Ergebnisse aufgrund Komparator begrenzt **ES-SCLC**: Gesicherter Vorteil nur f. OS, aber: Überlebensvorteil von 2 Monaten gegenüber zusätzlichen Toxizitäten	**UC**: kein ZN für *1st line*, Anhaltspunkt für geringen ZN bei Patienten mit Platin-basierter Vortherapie; ***2nd line* NSCLC**: kein ZN gegenüber BSC, Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN vgl. Docetaxel; ***1st line* NSCLC**: **Kombi Bevacizumab + Carboplatin + Paclitaxel** kein ZN; **Kombi nab-Paclitaxel/Carboplatin** kein ZN; **TNBC**: Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren ZN; **ES-SCLC**: Anhaltspunkt für geringen ZN	bezogen auf das Anwendungsgebiet mit der größten Patientenzahl, NSCLC Zweitlinientherapie, teurer als Docetaxel, ähnliche Kosten wie Pemetrexed, günstiger als Nivolumab und Pembrolizumab

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[1]	–	–	Nothing New[2]	Schrittinnovation

[1] Für das Anwendungsgebiet UC
[2] Bezogen auf NSCLC Zweitlinientherapie

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
Urothelkarzinom			
zu bewertendes Arzneimittel			
Atezolizumab	**1.200 mg 1x alle 3 Wochen**	**17**	**81.172,47 €**
Vergleichstherapie			
BSC[1]			Patientenindividuell
Vinflunin[2]	320 mg/m² KOF 1x alle 3 Wochen	17	70.453,78 €
Cisplatin-Monotherapie[2]	50 – 120 mg/m² KOF 1x alle 3 – 4 Wochen	13 – 17	3.297,02 €
	oder		
	15 – 20 mg/m² KOF 5 Tage lang alle 3 Wochen	65 – 85	3.283,45 €
Cisplatin plus Gemcitabin[2]			9.065,93 €
Cisplatin	70 mg/m² KOF 1x alle 28 Tage	13	1.485,50 €
Gemcitabin	1.000 mg/m² KOF an Tag 1, 8, 15 je 28 Tage Zyklus	13	7.580,43 €
NSCLC Erstlinie			
Atezolizumab + Bevacizumab + Carboplatin + Paclitaxel			**152.394,21 € – 166.966,56 €**
Induktionstherapie:			36.160,72 € – 68.829,39 €
Atezolizumab	1.200 mg 1x alle 3 Wochen	4 – 6	18.768 € – 28.152,30 €
Bevacizumab	7,5 oder 15 mg/kg KG 1x alle 3 Wochen	4 – 6	10.552,80 € – 30.417,48 €
Carboplatin	500 mg/m² KOF 1x alle 3 Wochen	4 – 6	1.967,32 €– 2.941,98 €
Paclitaxel	175 mg/m² KOF 1 x alle 3 Wochen	4 – 6	4.878,40 € – 7.317,60 €
Erhaltungstherapie:			83,564,85 € – 130.805,84 €
Atezolizumab	1.200 mg 1x alle 3 Wochen	11,4 – 13,4	53.489,37 € –62.873,47 €
Bevacizumab	7,5 oder 15 mg/kg KG 1x alle 3 Wochen	11,4 – 13,4	30.075,48 € – 67.932,37 €

Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel				**93.901,15 € – 100.030,89 €**
Induktionstherapie:				31.027,68 € – 46.541,52 €
	Atezolizumab	1.200 mg 1x alle 3 Wochen	4 – 6	18.768 € – 28.152,30 €
	Carboplatin	500 mg/m² KOF 1 x alle 3 Wochen	4 – 6	1.967,32 € – 2.941,98 €
	Nab-Paclitaxel	Tag 1, 8, 15 je 21 Tage Zyklus	4 – 6	10.298,16 € – 15.447,24 €
Erhaltungstherapie:				53.489,37 € – 62.873,47 €
	Atezolizumab	1.200 mg 1x alle 3 Wochen	11,4 – 13,4	53.489,37 € – 62.873,47 €
Vergleichstherapie				
Pembrolizumab[3]		200 mg 1x alle 3 Wochen	17,4	107.320,76 €
Cisplatin		75 mg/m² KOF 1x alle 21 Tage	17,4	
+ Docetaxel		75 mg/m² KOF 1x alle 21 Tage	17,4	24.746,61 €
Cisplatin		75 – 100 mg/m² KOF 1x alle 21 Tage	17,4	
+ Gemcitabin[4]		1.250 mg/m² KOF 2x je 21 Tage Zyklus	34,8	140.740,83 € – 11.408,14 €
Cisplatin		80 mg/m² KOF 1x alle 21 Tage	17,4	
+ Paclitaxel[4]		175 mg/m² KOF	17,4	23.509,64 €
Cisplatin		75 mg/m² KOF 1x alle 21 Tage	17,4	
+ Pemetrexed[4]		500 mg/m² KOF 1x alle 21 Tage	17,4	89.148,53 €
Cisplatin		75 – 100 mg/m² KOF 1x alle 21 Tage	17,4	
+ Vinorelbin[4]		25 – 30 mg/m² KOF an Tag 1, 5 je 21 Tage Zyklus	34,8	6.944,81 € – 8.634,33 €
Carboplatin		500 mg/m² KOF 1x alle 21 Tage	17,4	
+ Docetaxel		75 mg/m² KOF 1x alle 21 Tage	17,4	31.290,07 €
Carboplatin		500 mg/m² KOF 1x alle 21 Tage	17,4	
+Gemcitabin[4]		1.250 mg/m² KOF 2x je 21 Tage Zyklus	34,8	17.284,29 €
Carboplatin		500 mg/m² KOF alle 21 Tage	17,4	
+ Paclitaxel[4]		175 mg/m² KOF alle 21 Tage	17,4	29.752,78 €
Carboplatin		500 mg/m² KOF alle 21 Tage	17,4	
+ Pemetrexed[4]		500 mg/m² KOF 1 x alle 21 Tage	17,4	95.692,00 €
Carboplatin		500 mg/m² KOF alle 21 Tage	17,4	
+ Vinorelbin[4]		25 – 30 mg/m² KOF Tag 1, 5 je 21 Tage Zyklus	34,8	14.510,49 €

Carboplatin	500 mg/m² KOF alle 21 Tage	17,4	
+ nab-Paclitaxel[4]	100 mg/m² KOF Tag 1, 8, 15 je 21 Tage Zyklus	52,2	53.328,74 €
NSCLC Zweitlinie			
Atezolizumab	**1.200 mg 1x alle 3 Wochen**	**17**	**81.172,47 €**
Vergleichstherapie			
Docetaxel	75 mg/m² KOF 1x alle 21 Tage	17	22.627,54 €
Nivolumab	240 mg 1x alle 2 Wochen	26	82.742,14 €
Pembrolizumab[5]	200 mg 1x alle 3 Wochen	17	107.320,76 €
Pemetrexed[6]	500 mg/m² KOF 1x alle 21 Tage	17	86.659,33 €
BSC[7]			Patientenindividuell
ES-SCLC			
Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid			**87.526,36 €**
Induktionstherapie:			24.652,89 €
Atezolizumab	1.200 mg 1x alle 3 Wochen	4	18.768,20 €
Carboplatin	400 mg/m² KOF 1x alle 3 Wochen	4	1.671,00 €
Etoposid	100 mg/m² KOF Tag 1 – 3 je 21 Tage Zyklus	4	4.213,69 €
Erhaltungstherapie:			62.873,47 €
Atezolizumab	1.200 mg 1x alle 3 Wochen	13,4	62.873,47 €
Vergleichstherapie			
Cisplatin	75 mg/m² KOF 1x alle 21 Tage	17,4	
+ Etoposid	100 mg/m² KOF Tag 1 – 3 je 21 Tage Zyklus	17,4	6.201,97 €
Carboplatin	400 mg/m² KOF 1x alle 3 Wochen	17,4	
+ Etoposid	100 mg/m² KOF Tag 1 – 3 je 21 Tage Zyklus	17,4	11.482,54 €
TNBC			
Atezolizumab + nab-Paclitaxel			**119.311,66 €**
Atezolizumab	840 mg an Tag 1, 15 je 28 Tage Zyklus	13	85.842,64 €
Nab-Paclitaxel	100 mg/m² KOF Tag 1, 8, 15 je 21 Tage Zyklus	13	33.469,02 €
Vergleichstherapie			
Docetaxel-Monotherapie	100 mg/m² KOF 1x alle 21 Tage	17,4	25.758,26 €
Docetaxel	75 mg/m² KOF 1x alle 21 Tage	17,4	
+ Capecitabin	1.250 mg/m² KOF 2x tgl. an Tag 114 je 21 Tage Zyklus	243,6	22.569,60 €
Doxorubicin-Monotherapie	50 – 80 mg/m² KOF 1x alle 21 Tage	5 – 11	1.761,09 € – 2.314,29 €

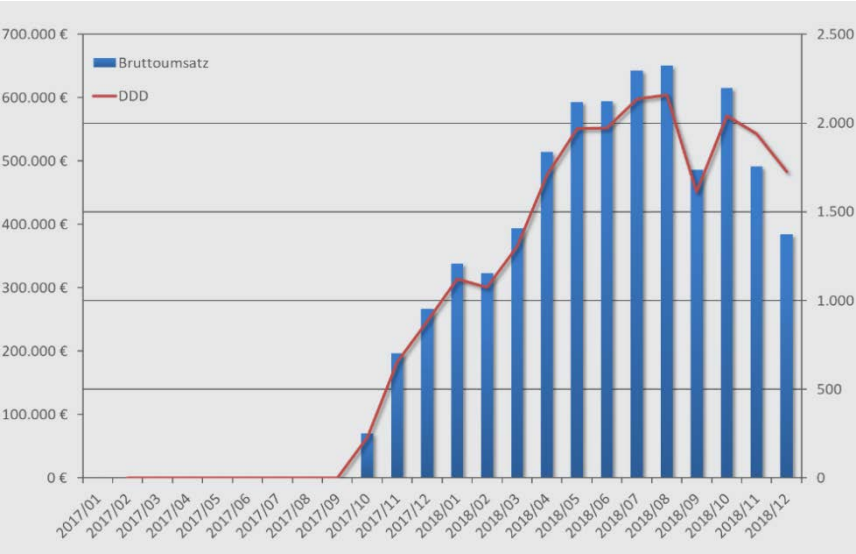
Doxorubicin	50 mg/m² KOF 1x alle 21 Tage	9 – 11	
+ Docetaxel	75 mg/m² KOF 1x alle 21 Tage	17,4	21.829,39 € – 22.250,17 €
Doxorubicin	60 mg/m² KOF 1x alle 21 Tage	7 – 9	
+ Cyclophosphamid	600 mg/m² KOF 1x alle 21 Tage	17,4	2.269,34 € – 2.678,36 €
Doxorubicin	50 mg/m² KOF 1x alle 21 Tage	9 – 11	
+ Paclitaxel[4]	220 mg/m² KOF alle 21 Tage	17,4	26.350,78 € – 26.771,56 €
Doxorubicin pegyliert, liposomal	50 mg/m² KOF 1x alle 28 Tage	13	30.615,93 € – 44.223,01 €
Doxorubicin liposomal	60 – 75 mg/m² KOF 1x alle 21 Tage	17,4	
+ Cyclophosphamid	600 mg/m² KOF 1x alle 21 Tage	17,4	22.981,94 € – 34.991,06 €
Epirubicin-Monotherapie	60 – 90 mg/m² KOF 1x alle 21 Tage	10 – 16	4.842,90 € – 5.904,17 €
Epirubicin	60 – 75 mg/m² KOF 1x alle 21 Tage	12 – 16	
+ Cyclophosphamid	600 mg/m² KOF 1x alle 21 Tage	17,4	5.554,64 € – 6.696,52 €
Epirubicin	60 mg/m² KOF 1x alle 21 Tage	12 – 13	
+ Docetaxel	75 mg/m² KOF 1x alle 21 Tage	17,4	25.277,32 € – 26.167,56 €
Epirubicin	60 mg/m² KOF 1x alle 21 Tage	15 – 16	
+ Paclitaxel[4]	175 mg/m² KOF alle 21 Tage	17,4	25.283,20 € – 26.097,56 €
Paclitaxel-Monotherapie	175 mg/m² KOF alle 21 Tage	17,4	20.193,40 €
Paclitaxel	175 mg/m² KOF alle 21 Tage	17,4	
+ Gemcitabin	1.250 mg/m² KOF Tag 1, 8 je 21 Tage Zyklus	34,8	27.951,71 €

[1] Patienten, die nicht für eine Therapie mit Cisplatin geeignet sind, mit PD-L1-Expression ≥ 5 % (Erstlinie);
[2] Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie,
[3] Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von ≥ 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR/ALK-Mutationen;
[4] Erwachsene mit einem metastasierten NSCLC nicht-plattenepithelialer Histologie und TPS < 50 % oder bei EGFR/ALK-Mutation TPS-unabhängig nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie;
[5] Pembrolizumab nur für Patienten mit TPS ≥ 1 %;
[6] Pemetrexed außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie;
[7] Für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab und Pembrolizumab nicht angezeigt ist;

Versorgungsanalysen

Nach Markteinführung von Atezolizumab am 15. Oktober 2017 stieg das Verordnungsvolumen bis August 2018 kontinuierlich auf 2.158 DDD. Am 2. August 2018 veröffentlichte der G-BA seine Bewertung zum Urothelkarzinom, in der er einen geringen Zusatznutzen für vorbehandelte Patienten feststellte, für Patienten der Erstlinie aber keinen Beleg für einen Zusatznutzen erkannte (G-BA, 2018d). Im folgenden Monat zeigt sich ein erheblicher Rückgang des Verordnungsvolumens auf 1.611 DDD. Demgegenüber wird Atezolizumab im Oktober 2018 mit 2.040 DDD in größerem Umfang verordnet, bis zum Jahresende sind die Verordnungsvolumina rückläufig. Diese Tendenz könnte auf die Beurteilung des G-BA zurückzuführen sein. Zudem genehmigte die EC im Anwendungsgebiet NSCLC einige Neuzulassungen bzw. Zulassungsvariationen, wie die Kombinationstherapie von Pembrolizumab mit Pemetrexed und Carbo- oder Cisplatin im September 2018 und die Monotherapie mit Durvalumab (EMA, 2018a; EMA, 2018b). Die Zulassungseinschränkung der Indikation UC, wonach Patienten eine PD-L1-Expression von mindestens 5 % aufweisen müssen, verkleinerte das Patientenkollektiv, das für eine Behandlung mit Atezolizumab infrage kommt (EMA, 2018c). Der Erstattungsbetrag trat zum 15. November 2018 in Kraft und bewirkte eine Kostenreduktion von etwa 25 %.

Abbildung 4.2.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Atezolizumab nach Monaten (2017 – 2018)



Wirkstoff und Pharmakologie

Atezolizumab ist ein im Fc-Teil modifizierter, humanisierter Immunglobulin G1-Antikörper mit hoher Affinität zu PD-L1, einem Liganden des *Programmed Death Receptor-1* (PD-1) (Fachinformation Tecentriq®, 2019b). PD-1 wird auf der Oberfläche aktivierter T-Zellen, B-Zellen, natürlicher Killerzellen und myeloider Supressorzellen (*Myeloid-Derived Suppressor Cells*, MDSC) exprimiert und vermittelt die Reduktion der T-Zellaktivität. Diese regulatorische Funktion innerhalb des Immunsystems dient dazu, immunologische Eigentoleranz zu fördern und Autoimmunreaktionen zu verhindern. Aufgrund seiner Schlüsselposition innerhalb der Immunohomöostase zählt PD-1 zu den Immun-Checkpoints (IC). Das Transmembranprotein PD-L1 trägt antigenpräsentierende Zellen (z. B. dendritische Zellen), um die periphere T-Zellantwort zu stoppen, wenn diese unnötig geworden ist. Einige Tumorzellen bilden PD-L1, um der Immunabwehr auszuweichen. Diese Strategie wird auch als *Tumor Counterattack* bezeichnet. Durch Bindung von Atezolizumab an PD-L1 wird die Interaktion mit PD-1 gestört, sodass das inhibitorische Signal an der T-Zelle und somit die Negativregulation der Immunantwort unterbleibt. Es resultiert eine forcierte T-Zellreaktion, die mit einer verstärkten Tumorabwehrreaktion einhergeht (Aydin et al., 2017; Ohaegbulam et al., 2015) Zudem interagiert PD-L1 mit dem auf der Oberfläche von T-Zellen präsentierten Lymphozyten-Aktivierungsantigen CD80 (auch B7.1), das eine Rolle im CTLA-4-vermittelten Signalweg spielt. Wie PD-1 ist auch CTLA4 als IC für die T-Zellregulation von essentieller Bedeutung. Durch Bindung von PD-L1 an CD80 wird die Immunantwort abgeschwächt. Atezolizumab stört die Interaktion von PD-L1 und CD80 und verstärkt die Aktivität zytotoxischer T-Zellen (Zhao et al., 2019).

Zulassung und Präparat

Unter dem Handelsnamen Tecentriq® ist Atezolizumab seit dem 15. Oktober 2017 in Deutschland verfügbar. Als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sind derzeit zwei Dosierungen mit 840 mg und 1.200 mg Atezolizumab im Handel. Tecentriq® 840 mg wurde von der EC für drei Tumorentitäten zugelassen: Als Monotherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) bei erwachsenen Patienten nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder Patienten, für die eine Behandlung mit Cisplatin nicht geeignet ist, sofern die Tumore eine PD-L1-Expression von mindestens 5 % aufweisen; als Monotherapie für bereits vortherapierte erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (*non small cell lung carcinoma*, NSCLC), wobei die Vortherapie bei Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-positivem NSCLC eine zielgerichtete Therapie enthalten haben sollte; in Kombination mit anderen Onkologika bei Patienten mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinom (*triple-negative*

breast cancer, TNBC), die bisher keine entsprechende Chemotherapie erhalten haben und eine PD-L1-Expression von mindestens 1 % aufweisen. Patienten mit UC und NSCLC erhalten im Abstand von zwei Wochen eine Infusion mit 840 mg Atezolizumab, alternativ können auch 1.680 mg alle zwei Wochen infundiert werden. Bei Patienten mit TNBC findet die Behandlung mit Atezolizumab im Rahmen eines 28-tägigen Zyklus statt. Die Patienten erhalten an Tag 1 und 15 840 mg Atezolizumab und zusätzlich an den Tagen 1, 8 und 15 100 mg/kg KG nab-Paclitaxel. Tecentriq® 1.200 mg ist ebenfalls als Monotherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC und als Monotherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC zugelassen worden. Zudem kann Atezolizumab 1.200 mg in der Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten ohne EGFR-Mutation und ALK-negativem Befund eingesetzt werden. Die Behandlung erfolgt im Rahmen einer Kombinationstherapie mit nab-Paclitaxel und Carboplatin. Auch bei erwachsenen Patienten im fortgeschrittenen Stadium des kleinzelligen Lungenkarzinoms (*Extensive Stage Small Lung Cancer*, ES-SCLC) wird Atezolizumab 1.200 mg zur Erstlinienbehandlung eingesetzt, kombiniert wird hier mit einer Chemotherapie aus Carboplatin und Etoposid. Patienten mit UC und NSCLC, die eine Atezolizumab-Monotherapie erhalten, werden im Abstand von drei Wochen mit 1200 mg behandelt. Für die Kombinationstherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht-plattenepithelialen NSCLC stehen zwei Regime zur Verfügung. Bei der Kombination Atezolizumab mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin erhalten die Patienten zunächst während einer Induktionsphase alle drei Wochen 1.200 mg Atezolizumab gefolgt von Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin über vier bis sechs Zyklen. In der Erhaltungsphase wird im Abstand von drei Wochen 1.200 mg Atezolizumab gefolgt von Bevacizumab verabreicht. Die Kombinationstherapie aus Atezolizumab plus nab-Paclitaxel und Carboplatin beinhaltet ebenfalls eine Induktionsphase bestehend aus vier oder sechs Zyklen zu je 28 Tagen. An Tag 1 des Zyklus erhalten die Patienten 1.200 mg Atezolizumab gefolgt von nab-Paclitaxel und Carboplatin. Zusätzlich wird nab-Paclitaxel an Tag 8 und 15 verabreicht. In der anschließenden Erhaltungsphase werden alle drei Wochen 1.200 mg Atezolizumab verabreicht. Die Erstlinientherapie des ES-NSCLC sieht die Kombination von Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid vor. Die Induktionsphase umfasst vier 21-tägige Zyklen. An Tag 1 erhalten die Patienten aufeinderfolgend 1.200 Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid, letzteres auch an Tag 2 und 3. In der anschließenden Erhaltungsphase erhalten die Patienten alle drei Wochen 1.200 mg Atezolizumab.

Informationen zum Indikationsgebiet

Da das Urothel das gesamte harnableitende System auskleidet, werden unter dem Begriff Urothelkarzinom maligne Erkrankungen der Harnblase, des Nierenbeckens,

der Harnleiter und -röhre zusammengefasst. Der flächenmäßig größte Anteil des Urothels fällt auf die Harnblase, sodass Harnblasenkarzinome die überwiegende Tumorentität darstellen. Je nach Lokalisation werden Harnblasentumore in nicht muskelinvasive, oberflächliche und muskelinvasive Tumore eingeteilt. 2013 erkrankten etwa 22.300 Männer und 7.200 Frauen an Harnblasenkrebs. Dabei betrug das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen 73,4, bei Männern 71,9 Jahre. Tabakkonsum gilt als wichtigster Risikofaktor, doch auch beruflich bedingte Belastungen mit krebserregenden Stoffen, wie etwa in der Gummiproduktion oder bei Malern, können aufgrund der langen Latenz zur Entstehung derartiger Tumoren beitragen (RKI, 2016).

Die Auswertung von Krebsregisterdaten ergab, dass 2014 34.560 Männer und 19.280 Frauen an Lungenkrebs erkrankten. Das mittlere Erkrankungsalter war mit 69 Jahren bei Frauen ähnlich dimensioniert wie bei den Männern mit 70 Jahren. Im Jahr 2013 verstarben 29.560 Männer und 15.524 Frauen an der Krankheit. Somit ist Lungenkrebs mit 24 % weiterhin bei den Männern die mit Abstand häufigste Krebstodesursache und mit 15 % bei den Frauen die zweithäufigste. Die Inzidenzrate ist bei Männern in Deutschand seit Ende der 1980er Jahre rückläufig, bei Frauen hingegen nimmt die Erkrankungshäufigkeit kontinuierlich zu. Als weitere Risikofaktoren gelten neben dem Aktivrauchen das Passivrauchen, andere Umweltbelastungen (Feinstaub) sowie Asbestexposition (RKI, 2016). Somit lässt sich durch gesunde Lebensführung sowie konsequente Umsetzung von Arbeitsschutzmaßnahmen das Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, verringern. Überdies wiesen Studien auch einen Zusammenhang zwischen Erkrankungsrisiko und sozioökonomischem Status nach. In Bevölkerungsgruppen mit niedrigem Einkommen und schlechter Ausbildung tritt Lungenkrebs häufiger auf, was auf eine ungünstigere Konstellation von Risikofaktoren zurückgeführt wird (wie höhere Prävalenz des Rauchens, Ernährung und Exposition gegenüber Kanzerogenen in der Umwelt). Die Diagnose Lungenkrebs wird zumeist in einem späten Erkrankungsstadium gestellt, sodass oftmals nur eine palliative Therapie erfolgen kann. Ausgehend von der Zellteilungsrate werden kleinzellige von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen unterschieden. Das seltenere SCLC weist dabei eine deutlich höhere Zellteilungs- und damit Wachstumsrate als das NSCLC auf.

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung der Frau. 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 bei 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 Brustkrebs-

fälle sind dagegen die Drüsenläppchen befallen (invasives lobuläres Karzinom). Daneben existieren auch Mischtypen und seltenere histologische Formen. Anhand der molekularen Eigenschaften lassen sich Mammakarzinome in drei wesentliche Subtypen einteilen: Bei etwa 70 % der Erkrankungen lassen sich Hormonrezeptoren (HR), aber keine Rezeptoren für den humanen epidermalen Wachstumsfaktor (HER2) nachweisen. Bei 15 bis 20 % der Karzinome finden sich, unabhängig vom Hormonrezeptor-Status, HER2-Rezeptoren. Etwa 15 % entfallen auf den triple-negativen Subtyp (TNBC), bei dem sich weder HR- noch HER2-Rezeptoren nachweisen lassen (Waks & Winer, 2019). Auf TNBC fallen etwa 9 bis 16 % aller Brustkrebserkrankungen, insbesondere jüngere Frauen unter 50 Jahren sind betroffen. TNBC ist äußerst agressiv, oftmals sind frühzeitig Lymphknoten befallen und Metastasen vorhanden. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens haben die Betroffenen die schlechteste Prognose der Brustkrebspatientinnen.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung von Atezolizumab für die Therapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms erteilte die EC auf Grundlage der Studien IMvigor-210 und IMnigor-211 im September 2017. Das Anwendungsgebiet umfasst die Erstlinientherapie bei Cisplatin-Unverträglichkeit sowie die Zweitlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms.

Die Evidenz für die Anwendung bei Patienten in der Erstlinie, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist, bildet die multizentrische, offene, einarmige Phase-I-Studie IMvigor210 (GO29293, NCT02108652, Sponsor: pU). Die Studie umfasste zwei nicht randomisierte Kohorten. Zulassungsrelevant für die Erstlinientherapie waren die Ergebnisse von Kohorte 1. Diese schloss 119 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC ein, die für eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet waren oder bei denen mindestens zwölf Monate nach Behandlung mit einem platinhaltigen neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie-Regime eine Krankheitsprogression auftrat (Balar et al., 2017). Kohorte 2 umfasste 310 Patienten, die mindestens ein platinbasiertes Chemotherapie-Regime erhalten hatten oder bei denen mindestens zwölf Monate nach Behandlung mit einem platinhaltigen neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie-Regime eine Krankheitsprogression auftrat. Alle Patienten erhielten alle drei Wochen 1.200 mg Atezolizumab bis zur Krankheitsprogression. Als primärer Endpunkt wurde die objektive Ansprechrate nach RECIST-Kriterien erhoben. Die Auswertung erfolgte durch eine unabhängige Prüfungseinrichtung. Sekundäre Endpunkte waren die Dauer des Ansprechens, PFS und OS. Ergebnisse zu HrQoL liegen nicht vor. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,2 Monaten betrug der Anteil der Patienten, die auf die Atezolizumab-Therapie ansprachen, in Kohorte 1 22,7 %. Die nach PD-L1-Expression differenzierte Analyse ergab eine ORR von 28,1 % bei Pati-

enten mit mindestens 5 % PD-L1 (n=32) und 23,8 % für die Teilnehmer mit mindestens 1%iger PD-L1-Expressionsrate (n=80). Der pU hatte einen Vergleich mit einer historischen Kontrollansprechrate von 10 % angestrebt, die aus Daten des US-amerikansichen Krebsregisters, der SEER-Medicare-Datenbank, abgeleitet wurde. Die statistische Analyse des primären Endpunktes ORR basierte auf einem hierarchischen Testmodell, ausgehend vom Ergebnis für die Patienten mit mindestens 5%iger PD-L1-Expression. Der p-Wert betrug 0,0717, somit ist das Ergebnis nicht signifikant und kann ausschließlich als deskriptiv betrachtet werden. Für die Beurteilung der in IMvigor-210 beobachteten Effekte wurde daher ein weiterer historischer Vergleich durchgeführt. Die EC stufte die randomisierte Phase II/III-Studie EORTC-30986O (NCT00014274, Sponsor: EORTC) als geeignet ein, die von der gemeinnützigen Organisation *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) koordiniert wurde. Zielstellung der Studie war es, für Patienten mit fortgeschrittenem UC, für die eine Cisplatin-basierte Therapie unggeignet ist, die bestmögliche Chemotherapie zu identifizieren (Santis et al., 2012). Untersucht wurden zwei Regime, Gemcitabin plus Carboplatin (GC) gegenüber Methotrexat kombiniert mit Carboplatin und Vinblastin. Von der EC wurden die Ergebnisse des GC-Arms herangezogen. Die Ansprechrate für diese Patientengruppe betrug 36 % gegenüber 22,7 % in Kohorte 1. Auch hinsichtlich des medianen PFS war Atezolizumab unterlegen, 2,7 Monate gegenüber 5,8 Monate bei Santis und Kollegen. Ein Vorteil zugunsten von Atezolizumab zeichnet sich für die Ansprechdauer ab. Im GC-Arm betrug die DOR 5,3 Monate, zum Zeitpunkt des *cut-off* von IMvigor210 nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,2 Monaten dauerte das Ansprechen bei 70 % der Patienten (19 von 27) weiterhin an. Vor dem Hintergrund der überschaubaren Evidenz zur Wirksamkeit von Atezolizumab bei Patienten, die für eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommen, formulierte die EC im Dossier die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen. Sie verwies auf die laufende multizentrische, partiell verblindete, (1:1:1) randomisierte Phase-III-Studie IMvigor130 (WO30070, NCT02807636, Sponsor: pU), deren Ergebnisse bis Juli 2021 vorliegen sollen. Die Studie adressiert Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die in diesem Krankheitsstadium bisher unbehandelt waren. In einem dreiarmigen Design erhalten die Teilnehmer Atezolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cis- oder Carboplatin, eine Monotherapie mit Atezolizumab oder Placebo plus platinbasierte Chemotherapie. Coprimäre Endpunkte von IMvigor130 sind OS und PFS. Die Befunde werden durch ein unabhängiges Bewertungsinstitut mittels radiologischer Daten anhand der RECIST1.1-Kriterien ausgewertet. Zwar wurden bereits Ergebnisse einer ersten Interimsanalyse auf einem Kongress der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie vorgestellt, die Patientengruppe, die nicht für die platinbasierte Therapie infrage kommt, wurde bisher aber nicht explizit berücksichtigt (Grande et al., 2019). Zu Beginn der Studie ergab die Auswertung der unabhängigen Bewertungsinstitution eine Effektmodifikation des

OS bei Patienten mit geringer PD-L1-Expression. Bei Teilnehmern mit weniger als 5%iger PD-L1-Expression, die eine Atezolizumab-Monotherapie erhielten, war das OS verringert. Die EC beschränkte daraufhin die Zulassung für nicht vortherapierte Patienten auf eine PD-L1-Expression von mindestens 5 % (EMA, 2018b).

Für Patienten, die zuvor bereits eine Chemotherapie erhalten hatten, wurden die Ergebnisse der multizentrischen, offenen, 1:1-randomisierten Phase-III-Studie IMvigor211 (GO29294, NCT02302807, Sponsor: pU) zugrunde gelegt. Untersucht wurden Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG Status 0 oder 1) mit metastasierendem oder lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom und Progress nach vorangegangener platinbasierter Chemotherapie. Insgesamt wurden 911 Patienten in die Studie aufgenommen und in zwei Studenarme im Verhältnis 1:1 randomisiert. Im Interventionsarm erhielten 467 Patienten eine Fixdosis Atezolizumab 1.200 mg alle drei Wochen bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten inakzeptabler Toxizität oder der Einschätzung des Studienarztes, dass der Patient von einer weiteren Behandlung nicht mehr profitiert. Im Vergleichsarm erhielten die Patienten eine Chemotherapie nach Maßgabe des Prüfarztes mit Vinflunin (n = 250), Docetaxel oder Paclitaxel (n = 214). Vinflunin wurde in einer Dosierung von 320 mg/m², Paclitaxel 175 mg/m² und Docetaxel 75 mg/m² alle drei Wochen verabreicht. Eine Dosisanpassung der Chemotherapie war unter Berücksichtigung des Alters und der Nierenfunktion möglich. Die mediane Behandlungsdauer betrug 2,8 Monate im Atezolizumab-Arm, 2,1 Monate mit Vinflunin und Paclitaxel sowie 1,6 Monate mit Docetaxel. Die Randomisierung war stratifiziert nach Chemotherapie (Vinflunin vs. Taxan), PD-L1-Expression größer oder kleiner 5 %, prognostischen Risikofaktoren wie dem Allgemeinzustand und dem Vorliegen von Lebermetastasen. Primärer Endpunkt von IMvigor211 war das OS. Die sekundären Endpunkte PFS, ORR und DOR wurden anhand der RECIST-Kriterien V1.1 bewertet. Die Methodik von IMvigor211 sah ein hierarchisches Testverfahren vor, wonach das Ergebnis für das Patientenkollektiv mit PD-L1-Expression von mindestens 5 % statistisch signifikant sein musste, um weitere Auswertungen vornehmen zu können. Das gelang nicht, das mediane OS der Patienten mit Atezolizumab-Therapie betrug 11,1 Monate gegenüber 10,6 Monaten bei Chemotherapie zum Zeitpunkt der Interimsanalyse am 13. März 2017 (EMA, 2017; Powles et al., 2018). Atezolizumab war hinsichtlich des OS nicht signifikant überlegen, das HR betrug 0,87 KI 95 % [0,63; 1,21], der stratifizierte Long-Rank-p-Wert 0,41. Somit ist das Ergebnis für die ITT-Population (*all-comers*) eine ausschließlich deskriptive Analyse. Das OS für diese Patientengruppe betrug 8,6 Monate im Atezolizumab-Arm und 8,0 Monate unter Chemotherapie, HR 0,85 [0,73; 0,99]. Bezüglich des PFS ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, numerisch war die mediane Dauer des PFS unter Chemotherapie größer als bei der Therapie mit Atezolizumab. Das PFS unter Atezolizumab betrug 2,1 Monate, in der Vergleichsgruppe waren es vier Monate. Das

stratifizierte HR betrug 1,10 [0,95; 1,26]. Der Anteil der Patienten, die auf die Therapie ansprachen, betrug in beiden Gruppen 13,4 %. Die mediane Nachbeobachtunsgzeit bis zum Zeitpunkt der Interimsanalyse betrug 17,3 Monate. Die Ansprechdauer bis zum *cut-off* betrug im Median 21,7 [13,0; 21,7] Monate unter Atezolizumab, 7,4 Monate [6,1 ;10,3] in der Vergleichsgruppe. Das Ansprechen hielt also bei 63 % der *Responder* im Atezolizumab-Arm, unter Chemotherapie bei 21 % der *Responder* an. Ergebnisse der finalen Datenauswertung zu IMvigor211 sind nicht publiziert. Eine Zwischenanalyse vom 8. November 2018 zur Nachbeobachtungszeit von 34,3 Monaten zeigte numerisch höhere Überlebensraten für Atezolizumab im Vergleich zur Chemotherapie. In der ITT-Population waren es nach 24 Monaten 23 % gegenüber 13 % in der Vergleichsgruppe (Van der Heijden et al., 2019). Die HrQoL wurde anhand des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 gemessen, aufgrund des offenen Studiendesigns ist eine Verzerrung der Ergebnisse wahrscheinlich. Auswertungen dazu sind nicht publiziert. Zusätzlich wurden für die Population der vorbehandelten Patienten die Ergebnisse der Kohorte 2 der multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-I-Studie IMvigor210 (GO29293, NCT02108652, Sponsor: pU) einbezogen. Coprimäre Endpunkte waren die von einer unabhängigen Institution per RECIST 1.1 bewertete Ansprechrate und die vom Prüfarzt mittels modifizierter RECIST-Kriterien beurteilte Ansprechrate. Am Ende einer Nachbeobachtungszeit von 21,1 Monaten betrug die unabhängig bewertete ORR der ITT-Population 15,8 % KI 95 % [11,9; 20,4] die ORR nach Auswertung der Daten der Prüfärzte betrug 19,7 % KI 95 % [15,4; 24,6] (Balar et al., 2017). Im Vergleich zur präspezifizierten historischen Ansprechrate von 10 % waren beide Resultate statistisch signifikant.

Bedingt durch den immunochemotherapeutischen Ansatz zeigt Atezolizumab ein im Vergleich zu anderen Chemotherapeutika abweichendes Nebenwirkungsprofil. Im Zulassungsdossier wurden die Daten sämtlicher vorgelegter Studien von Atezoliozumab bei verschiedenen Tumorentitäten zusammengefasst. Während der Monotherapie zeigte sich bei 66,5 % der Patienten mindestens eine AE. Am häufigsten traten Fatigue (35,9 %), verminderter Appetit (25,5 %), Übelkeit (23,5 %), Husten (20,8 %), Atemnot (20,5 %), Fieber (20,1 %), Durchfall (19,7 %), Hautausschlag (19,5 %), Rückenschmerzen (15,3 %), Erbrechen (15,0 %), Asthenie (14,5 %), Gelenkschmerzen (13,9 %), Muskelschmerzen (13,0 %), Juckreiz (12,6 %) und Harnwegsinfektionen (11,6) auf.

Im Zulassungsdossier formulierten insgesamt sieben Mitglieder des CHMP Bedenken gegen die Zulassung von Atezolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC. Die Experten sahen die Datenlage sowohl für die Erstlinie als auch für die Behandlung vorbehandelter Patienten als unzureichend an. Die Evidenz für die Erstlinientherapie beschränkt sich auf Kohorte 1 von IMvi-

gor210, einer multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-I-Studie. Die beobachtete Ansprechrate war vergleichsweise gering, ORR und PFS waren im indirekten Vergleich gegenüber der Kombinationstherapie Carboplatin plus Gemcitabin unterlegen. Unsicherheiten hinsichtlich der Effekte von Atezolizumab erkannten die CHMP-Mitglieder aufgrund der schwer zu vereinbarenden Ergebnisse von Kohorte 2 der multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-I-Studie IMvigor210 (GO29293, NCT02108652, Sponsor: pU) mit den Resultaten der Phase-III-Studie IMvigor211 (GO29294, NCT02302807, Sponsor: pU). In Kohorte 2 betrug das OS der ITT-Population 7,9 Monate, in IMvigor211 waren es 11,1 Monate. In Kohorte 2 sprachen 15,8 % der Patienten auf die Behandlung an, in IMvigor211 waren es 13 %. In Kohorte 2 sprachen also mehr Patienten auf die Atezolizumab-Therapie an, die Überlebensraten waren jedoch erheblich geringer. Aus Sicht der CHMP-Mitglieder wog die bessere Verträglichkeit der Atezolizumab-Therapie nicht die Effektunsicherheiten auf.

Weitere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab bei fortgeschrittenem UC generiert die multizentrische, einarmige Phase-IIIb-Studie SAUL (MO29983, NCT02928406, Sponsor: pU). SAUL berücksichtigte eine breite Patientenpopulation über die Kriterien der zulassungsrelevanten Studien wie IMvigor211 hinaus. Eingeschlossen wurden 1.004 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Karzinom des Harntraktes, mit schlechterem Allgemeinzustand (Performance status 0 bis 2) und stabilen ZNS-Metastasen (Sternberg et al., 2019). Das Patientenkollektiv soll damit näher an die Versorgungsrealität heranrücken. Der überwiegende Anteil der Patienten hatte bereits mindestens eine platinbasierte Chemotherapie erhalten. Die Teilpopulation der unbehandelten Patienten wird somit nicht repräsentiert. Primär untersuchte SAUL die Sicherheit von Atezolizumab, als sekundäre Endpunkte wurden OS und PFS erfasst. Die Auswertung einer Interimsanalyse erfolgte bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,7 Monaten, zu einem Zeitpunkt, an dem etwa die Hälfte (n=555) der Patienten verstorben war. Das mediane OS betrug 8,7 Monate KI 95 % [7,8; 9,9], das PFS 2,2 Monate KI 95 % [2,1; 2,4]. Die Ergebnisse sind somit ählich zu IMvigor211. Die differenzierte Subgruppenanalyse zeigt einen starken Einfluss von Komorbiditäten auf die Effekte. Im Vergleich zur ITT-Population ist das OS bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG PS 2), deren Anteil hier etwa 10 % beträgt (n=101), mit 2,3 Monaten KI 95 % [1,6; 2,6] wesentlich geringer. Das mediane PFS betrug 1,6 Monate KI 95 % [1,5; 1,9]. Diese Effektmodifikationen deuten sich auch für Patienten mit ZNS-Metastasen OS=3,7 Monate, Nierenfunktionsstörungen OS = 5,7 Monate oder auch gleichzeitiger Kortikosteroid-Therapie OS = 4,2 Monate an, sind jedoch aufgrund der geringen Patientenzahlen schwer interpretierbar. Die finale Auswertung von SAUL soll 2022 vorliegen.

Die Monotherapie von Atezolizumab bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie war ebenfalls Bestandteil des Zulassungsdossiers, wobei Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation oder ALK-positiver Tumormutation vor der Therapie mit Atezolizumab bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben sollten (EMA, 2017). Grundlegend für die Zulassung waren die Ergebnisse der multizentrischen, offenen, 1:1-randomisierten Phase III-Studie OAK (Sponsor: Roche, GO28915, NCT02008227) und der multizentrischen, offenen, 1:1-randomisierten Phase-II-Studie POPLAR (Sponsor: Roche, GO28753, NCT01903993). OAK untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC plattenepithelialer und nicht plattenepithelialer Histologie, die während oder im Anschluss einer platinhaltigen Chemotherapie eine Krankheitsprogression erlitten, im Vergleich zu Docetaxel. Atezolizumab wurde als Fixdosis von 1.200 mg im Abstand von drei Wochen verabreicht. Die Studienteilnehmer in der Vergleichsgruppe erhielten 75 mg/m² Docetaxel an Tag 1 jedes 3-wöchigen Zyklus. Die Behandlung wurde bis zum Verlust des klinischen Nutzens bzw. bis zur Krankheitsprogression durchgeführt. Für OAK wurden 1.225 Patienten rekrutiert. Ursprünglich sah das Studienprotokoll eine Patientenzahl von 850 Patienten vor, die bezogen auf den PD-L1-Status der Immunzellen in zwei Gruppen randomisiert wurden. Um neue Erkenntnisse über die Bedeutung des PD-L1-Status der Tumorzellen als prädiktiven Parameter für die Wirksamkeit von Atezolizumab zu berücksichtigen, wurde das Studienprotokoll vom pU geändert. Das Randomisierungsmerkmal, die PD-L1-Expression der IC, wurde mit der PD-L1-Expression der TC kombiniert und in die Analyse einbezogen. Dafür wurden alle beim Studieneinschluss gewonnen Gewebeproben erneut begutachtet. Zusätzlich erhöhte der pU im Studienverlauf die Teilnehmerzahl auf 1.100 bis 1.300, um die Subgruppe der Patienten mit hoher PD-L1-Expression zu vergrößern. Diese Anpassung geschah, nachdem der letzte Patient der ursprünglichen Planung zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurde. Aufgrund des strukturellen Eingriffs in die Studiendurchführung resultieren zwei Analysenpopulationen. Dem CHMP wurden die Ergbenisse der primären Analysepopulation (n=850) zum ersten Datenschnitt vom 7. Juli 2016 vorgelegt. Primärer Endpunkt in OAK war das OS, sekundäre Endpunkte waren PFS, UAE und die HrQoL. Die mediane Behandlung im Atezolizumab-Arm dauerte 3,4 Monate und 2,1 Monate im Docetaxel-Arm. Hinsichtlich des OS war Atezolizumab signifikant überlegen. Gegenüber Docetaxel war das Gesamtüberleben in der ITT-Population (primäre Analysenpopulation, n=850) um etwa vier Monate verlängert, 13,8 Monate vs. 9,6 Monate, das stratifizierte HR betrug 0,75 KI 95 % [0,64; 0,89], der p-Wert 0,0006 (EMA, 2017; Rittmeyer et al., 2017). Die Auswertung des zweiten Datenschnitts vom 23. Januar 2017 für die sekundäre Analysepopulation bestätigt das Effektausmaß. Das OS betrug 13,3 Monate im Atezolizumab-Arm und

9,8 Monate im Docetaxel-Arm, das stratifizierte HR betrug 0,80 KI 95 % [0,70; 0,92], der p-Wert 0,0012 (Fehrenbacher et al., 2018). Die differenzierte Analyse zeigte deutliche Effektmodifikationen in Abhängigkeit von der PD-L1 Expression. Bei den insgesamt 72 Patienten mit einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % bei den TC oder ≥ 10 % bei den IC war das OS der primären Analysepopulation unter Atezolizumab etwa 13 Monate länger als in der Vergleichsgruppe mit Docetaxel, was etwa dem dreifachen Überlebenvorteil der ITT-Population entspricht, 22,2 Monate vs. 8,9 Monate, stratifiziertes HR 0,62 KI 95 % [0,43; 0,89] p-Wert 0,0097. Auch in der entsprechenden Subgruppe der sekundären Analysepopulation war der Überlebensvorteil beträchtlich und betrug gegenüber Docetaxel 10 Monate, 20,5 Monate vs. 9,7 Monate, stratifiziertes HR 0,59 KI 95 % [0,41; 0,84] p-Wert von 0,0028. In der Subgruppe der Patienten mit PD-L1-Expression kleiner 1 % bei TC oder IC, etwa 45 % der ITT-Population, ergab bereits der erste Datenschnitt keinen signifikanten Vorteil für das OS, das im Atezolizumab-Arm 12,6 Monate, im Docetaxel-Arm 8,9 Monate betrug. Die Auswertung ergab ein HR von 0,77 KI 95 % [0,61; 0,97] bei deinem p-Wert von 0,0258. Eine stratifizierte Analyse für diese Daten liegt zwar nicht vor, die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts untermauern jedoch diese Tendenz: Das OS betrug in der Atezolizumab-Gruppe 11,8 Monate, in der Docetaxel-Gruppe 8,9 Monate bei einem HR von 0,84 KI 95 % [0,69; 1,03] p-Wert 0,0887. Der Effektschätzer nähert sich somit weiter der Indifferenz-Schwelle HR=1 und die Spannweite des Erwartungsbereiches überschreitet den Schwellenwert. Weitere Effektmodifikationen ergeben sich hinsichtlich der histologischen Befunde des tumoralen Plattenepithels. Patienten mit NSCLC nichtplattenepithelialer Histologie (n=904) profitierten in höherem Ausmaß als Patienten, deren Tumore eine plattenepitheliale Histologie aufweisen (n=321), 14,3 Monate vs. 11,4 Monate HR 0,79 KI 95 % [0,68; 0,93] gegenüber 9,2 Monate vs. 7,8 Monaten HR 0,79 KI 95 % [0,62; 1,01] in der sekundären Analysepopulation. Für die Gruppe der Patienten mit plattenepithelialer Histologie bestehen Zweifel an der Effektsicherheit. Die Spannweite des Effektschätzers erreicht Werte größer 1, sodass kein gesicherter Unterschied zwischen den beiden Interventionen vorliegt. Das Vorliegen einer EGFR-Mutation (n=113) hat ebenfalls Auswirkungen auf Effekte. Die Patienten in dieser Gruppe profitierten eher von einer Behandlung mit Docetaxel 14,2 Monate vs. 17,0 Monate HR 1,19 KI 95 % [0,72; 1,97]. Der ALK-Status der Teilnehmer wurde nur bei etwa der Hälfte aller Teilnehmer bestimmt. 50 % waren negativ, weniger als 1 % ALK-positiv. Die Anzahl an Vortherapien wirkt sich ebenfalls modifizierend auf das OS aus, bei Patienten mit zwei Vortherapien betrug das HR 0,86 KI 95 % [0,65; 1,13] (2. Datenschnitt), wobei der Erwartungsbereich einen Wert größer 1 erreicht.

Mittels Responderanalysen wurde der Lungenkrebsspezifische Fragebogen EORTC QLQ-LC13 ausgewertet, bezogen auf die Verschlechterung der Symptomatik. Signi-

fikante Vorteile zeigten sich für die Aspekte Bluthusten, Schmerzen (Brust), Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, Diarrhö, periphere Neuropathie, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Alopezie. Die HrQoL wurde in OAK mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Bewertet wurde die Zeit bis zur Verschlechterung der HrQoL. Die Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen HR 0,94 KI 95 % [0,72; 1,24] (Bordoni et al., 2018). Aufgrund des offenen Studiendesigns ist eine Verzerrung der patientenbezogenen Endpunkte nicht auszuschließen. Zum 2. Datenschnitt hatte fast jeder Studienteilnehmer ein AE. SAE traten bei 32 % der Patienten im Atezolizumab-Arm und 31 % der Patienten im Docetaxel-Arm auf. Im zeitlich adjustierten Vergleich zeigt sich ein Voteil zugunsten von Atezolizumab (G-BA, 2018b). SAE größer Grad 3 traten bei 37 % der Atezolizumab-Patienten und bei 54 % der Docetaxel-Patienten auf. IrAE traten bei 33,2 % der Atezolizumab-Patienten auf, bei 6,4 % dieser Patienten handelte es sich um irAE Grad ¾. Am häufigsten wurden Ausschlag, Autoimmune Hepatitis, Pneumonitis und Schilddrüsenfunktionsstörungen beobachtet (Fehrenbacher et al., 2018).

Weitere zulassungsrelevante Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab bei NSCLC generierte die multizentrische, offene, kontrollierte, 1:1-randomisierte Phase-II-Studie POPLAR (Sponsor: Roche, GO28753, NCT01903993). Die Studie adressierte Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die während oder nach einer Platin-basierten Chemotherapie eine Krankheitsprogression erlitten. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Eine Gesamtheit von 278 Patienten wurde im Verhältnis 1:1 in zwei Behanlungsarme aufgeteilt und bekam alle drei Wochen entweder 1.200 mg Atezolizumab oder 75 mg/m² Docetaxel. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach PD-L1-Expression, Anzahl der bisherigen Chemotherapien und der Histologie. Hinsichtlich des OS der ITT-Population war Atezolizumab signifikant überlegen. Die Patienten überlebten im Mittel drei Monate länger, 12,6 Monate gegenüber 9,7 Monate HR 0,69 KI 95 % [0,52; 0,92] (Fehrenbacher et al., 2016). Das Effektausmaß entspricht etwa den Resultaten von OAK. Wie bereits in OAK ergab die differenzierte Analyse eine Effektmodifikation für Patienten mit PD-L1-Expression kleiner 1 % bei TC oder IC, deren Anteil etwa ein Drittel der Gesamtpopulation entspricht (n=92). Hinsichtlich des OS liegt kein gesicherter Vorteil für Atezolizumab vor. In beiden Behandlungsarmen betrug das OS 9,7 Monate HR 1,04 KI 95 % [0,62; 1,75] p-Wert 0,871. Sekundärer Endpunkt der Studie war die Ansprechrate, die per RECIST1.1 beurteilt wurde. Unter Atezolizumab betrug die ORR 15,3 % gegenüber 14,7 % unter Docetaxel. Die Dauer des Ansprechens lag unter Atezolizumab bei 18,6 Monaten, bei Docetaxel bei 7,2 Monaten (EMA, 2017). Das Sicherheitsprofil entspricht den Beobachtungen von OAK. Nahezu alle Studienteilnehmer zeigten während der

Intervention ein AE. SAE traten in beiden Gruppen ähnlich häufig auf (Atezolizumab 35 % vs. Docetaxel 34 %). AE Grad 3/ 4 wurden häufiger unter Docetaxel beobachtet (52,6 % vs. 40,1 %). Im Docetaxel-Arm brachen 24 Patienten die Behandlung aufgrund eines AE ab, unter Atezolizumab waren es zwei Patienten.

Für die Analyse des Sicherheitsprofils im Europäischen Bewertungsdossier wurden die Daten mehrerer Studien zusammengefasst. Dabei gingen die Beobachtungen von insgesamt 2.160 Patienten ein, davon 524 mit UC und 1.636 mit NSCLC. Die häufigsten AE waren Fatigue (35,4 %), verminderter Appetit (25,5 %), Übelkeit (22,9 %), Atemnot (21,8%), Durchfall (21,8 %), Ausschlag (18,6 %), Feiber (18,3 %), Erbrechen (15,0 %), Gelenkschmerzen (13,8 %) und Juckreiz (13,8 %). Die häufigsten irAE waren Schilddrüsenunterfunktion und Lungenentzündung. Letztere wurde häufiger bei Patienten mit NSCLC beobachtet.

Die EMA stimmte zwei Zulassungserweiterungen im Anwendungsgebiet NSCLC zu. Die Anpassung vom 5. März 2019 umfasste die Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nichtplattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist die Therapie nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden (EMA, 2019a). Die Erweiterung vom 3. September 2019 galt ebenfalls der Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC. Die EMA stimmte für die Kombination von Atezolizumab mit nab-Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumore eine nichtplattenepitheliale Histologie und keine EGFR- und ALK-Mutationen aufweisen (EMA, 2019b).

Kernevidenz für die Kombinationstherapie von Atezolizumab mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nichtplattenepithelialer Histologie ist die multizentrische, offene, kontrollierte, (1:1:1)-randomisierte Phase-III-Studie IMpower150 (Sponsor: Roche, GO29436, NCT02366143). Mit einem dreiarmigen Design erforscht die Studie die Fragestellung, ob die zusätzliche Gabe von Atezolizumab die Wirksamkeit der Kombination aus Angiogenese-Inhibitor und platinbasierter Chemotherapie verbessert. Untersucht wurden 1.202 chemotherapienaive Patienten mit metastasiertem NSCLC nichtplattenepithelialer Histologie, die nach Geschlecht, Vorhandensein von Lebermetastasen und PD-L1-Expression der TC und IC stratifiziert randomisiert wurden. Die Patienten in Arm A (APC) erhielten vier bis sechs 21-Tage-Zyklen 1.200 mg Atezolizumab mit Paclitaxel und Carboplatin (Induktionsphase) und anschließend eine Erhaltungstherapie mit 1.200 mg Atezolizumab alle drei Wochen. In Arm B (ABCP) wurden während der Induktionsphase vier bis sechs Zyklen 1.200 mg Atezolizumab mit Bevacizumab, Paclitaxel und Car-

boplatin verabreicht. Die Erhaltungstherapie bestand aus der Kombination von Atezolizumab plus Bevacizumab alle drei Wochen. Patienten aus Arm C (BCP) erhielten in der Induktionsphase vier bis sechs 21-tägige Zyklen Bevacizumab plus Carboplatin plus Paclitaxel und in der Erhaltungsphase Bevacizumab. Primäre Endpunkte in IMpower150 waren PFS und OS der Patienten ohne EGFR-Mutation und ohne ALK-Translokation, der WT-Population. Zudem wurde das PFS der Patienten der WT-Population bestimmt, die hohe Expressionswerte einer Gensignatur aufweisen, die die Aktivität von Effektor-T-Zellen beschreibt (Teff). Hinsichtlich des per Prüfarzt nach RECIST1.1-Kriterien bewerteten PFS und des OS der ITT-Population war die Vierfachtherapie mit 8,4 Monaten gegenüber 6,8 Monaten mit BCP überlegen. Das HR beträgt 0,59 KI 95 % [0,50; 0,69] der p-Wert < 0,0001. Das mediane OS betrug 19,8 Monate im ABCP-Arm und 19,8 Monaten im BCP-Arm, was einem HR von 0,76 KI 95 % [0,63; 0,93] bei einem p-Wert von 0,006 entspricht. Auswertungen der ITT-WT-Population zeigten ebenfalls einen Vorteil zugunsten ABCP. Im Vergleich des mit BCP betrug das HR 0,59 KI 95 % [0,50; 0,70] mit p kleiner 0,0001, beim OS beträgt das HR 0,78 KI 95 % [0,64; 0,96] mit einem p-Wert < 0,0164. In der Analyse der Effekte ACP vs. BCP war die Tripletherapie mit Atezolizumab nicht überlegen. Das PFS war mit 6,7 Monaten geringer als in BCP mit 6,8 Monaten, HR = 0,92 KI 95 % [0,71; 1,03]. Das mediane OS war in ACP 4,6 Monate länger, aber nicht signifikant überlegen, das HR beträgt 0,85 KI 95 % [0,71; 1,03], der p-Wert 0,0983. Die zusätzliche Analyse der ITT-Population für die Arme A und B ergab, dass hinsichtlich des OS kein signifikanter Unterschied zugunsten der Vierfachkombination gegenüber Atezolizumab plus Carboplatin und Paclitaxel vorlag. Das OS in ABCP betrug 19,8 Monate, in ACP 19,5 Monate, was einem stratifizierten HR von 0,90 KI 95 % [0,74; 1,10] und einem p-Wert von 0,3000 entspricht. Hinsichtlich des PFS war ABCP ACP signifikant überlegen, das HR beträgt 0,67 KI 95 % [0,57; 0,79], p < 0,0001. In der präspezifizierten Subgruppenanalyse von OS und PFS in Arm B verglichen mit Arm C zeigte sich eine Verbesserung des Punktschätzers für Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation HR 0,54 KI 95 % [0,29; 1,03] (medianes OS nicht erreicht vs. 17,5 Monate). Der CHMP maß diesem Effekt eine besondere Bedeutung bei und begründete dies mit dem hohen therapeutischen Bedarf, der für diese Patientengruppe bestehe. Zudem profitierten tendenziell auch Patienten mit Lebermetastasen. In Arm B betrug das mediane OS 13,3 Monate gegenüber 9,4 Monate in Arm C, was einem HR von 0,52 [0,33; 0,82] entspricht. Positive Effekte liegen auch für das PFS vor. Bei Patienten mir EGFR-Mutation oder ALK-Translokation beträgt das HR 0,55 KI 95 % [0,35; 0,87] (10,0 Monate vs. 6,1 Monate) sowie 0,41 KI 95 % [0,26; 0,62] bei Patienten mit Lebermetastasen (8,2 Monate vs. 5,4 Monate). Im Vergleich der Studienarme B und C war eine höhere PD-L1-Expression mit einer besseren Wirksamkeit gemessen an OS und PFS verbunden. Bei Patienten mit TC oder IC größer 1 % betrug das HR 0,73 [0,55; 0,97], bei Patienten mit < 1 % TC oder

IC beträgt das HR 0,82 [0,63; 1,06]. Die HrQoL wurde anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30/LC13 erfasst. Auswertungen dazu wurden nicht publiziert, sondern ausschließlich im europäischen Beurteilungsbericht analysiert. In keinem der drei Studienarme wurden klinisch relevante Verbesserungen der HrQoL beobachtet (EMA, 2019a). Die Testung folgte einer prä-spezifizierten Analysenhierarchie, wonach zunächst PFS und OS der Arme ABCP und BCP ausgewertet und bei Signifikanz ACP gegen BCP verglichen wurden. Weiterführend wurden das OS der ITT-Population ABCP vs. BCP und anschließend ACP vs. BCP analysiert. Ein Vergleich von ABCP und ACP war nicht geplant. Sowohl der Europäische Beurteilungsbericht als auch die Publikation der Studie von Socinski und Kollegen fokussieren den Vergleich zweier Studienarme, ABCP und BPC. Im mündlichen Anhörungsverfahren zur Nutzenbewertung von Atezolizumab plus nab-Paclitaxel und Carboplatin wurde diskutiert, dass aus wissenschaftlicher Sicht die Betrachtung aller drei Studienarme erforderlich sei. Der Vergleich aller drei Patientengruppen hätte hisichtlich der Endpunkte Lebensqualität und Nebenwirkungen relevante Daten generieren können. Denn nach Auffassung des Vertreters der Fachgesellschaften trüge in der Versorgung inbesondere Bevacizumab maßgeblich zu mehr Nebenwirkungen bei (G-BA, 2020d). Darüber hinaus ist die Versorgungsrelevanz der Bevacizumab-Kombination fraglich. Nach Einschätzung des Vertreters der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) spielte Bevacizumab als Kombinationstherapie im Anwendungsgebiet eine untergeordnete Rolle (G-BA, 2020c). In einem Leserbrief zur Publikation von Socinski und Kollegen postulierten Mountzios und Kollegen (2018), dass Atezolizumab zusätzlich zur Tripeltherapie hinsichtlich OS ähnlich effektiv sei wie Atezolizumab plus Chemotherapie. Sie verweisen auf eine Interimsanalyse des OS für IMpower150, wonach das OS 19,4 Monate in ABPC und 19,2 Monate in BCP betrug. Das entspricht einem HR für ABPC vs. BCP von 0,88 KI 95 % [0,72; 1,08] bei einem p-Wert 0,204 und ist somit nicht signifikant, sondern nur bezüglich des Punktschätzers überlegen (Socinski et al., 2018). Unklar bliebe jedoch, ob Bevacizumab die Wirkung der Immunochemotherapie vorteilhaft beeinflusse. Hinsichtlich des Sicherheitsprofils stellt die Vierfachkombination eine höhere Belastung für die Patienten dar. Im Vergleich zu BCP treten Toxiziäten häufiger auf. Bei 63,6 % der Patienten in ABCP wurden UE beobachtet gegenüber 57,5 % in ACP. UE Grad 5 waren in ABCP ebenfalls häufiger mit 6,1 % vs. 2,5 %. Im BCP-Arm entwickelten 49 % ein UE, mehr als in ACP und weniger als in ABCP. Das Risiko für UE, die zu einem Therapieabbruch führen, beträgt in ABCP 33,8 % gegenüber 13,3 % in ACP. Inbesondere Patienten ab 65 Jahre entwickelten häufiger UE. Der CHMP assoziiert mit der Gabe von Atezolizumab insbesondere das Auftreten der immunbedingten Hypo- oder Hyperthyreose, Hepatitis und Pneumonitis.

Begründend für die Zulassung für die Kombinationstherapie mit nab-Paclitaxel und Carboplatin waren die Ergebnisse der multizentrischen, offenen, (2:1) randomisierten Phase-III-Studie IMpower130 (Sponsor: Roche, GO29537, NCT02367781). Die Studie verglich die Wirksamkeit von 1.200 mg Atezolizumab plus nab-Paclitaxel plus Carboplatin mit nab-Paclitaxel plus Carboplatin. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem nichtplattenepithelialen NSCLC im Stadium IV, die bislang keine entsprechende Therapie erhalten hatten und einen guten Allgemeinzustand (ECOG-PS ≤ 1) aufwiesen. Das PD-L1-Expressionslevel, EGFR- und ALK-Status gehörten nicht zu den Einschlusskriterien, wurden jedoch bestimmt. Insgesamt wurden 723 Patienten im Verhältnis 2:1 in zwei Studienarme randomisiert und nach Geschlecht, Vorhandensein von Lebermetastasen und PD-L1-Status stratifiziert. Beide Patientengruppen erhielten jeweils vier oder sechs Therapiezyklen (Induktionsphase) und im Anschluss bzw. bei Krankheitsprogression eine Erhaltungstherapie mit Atezolizumab im Interventionsarm und BSC oder Permetrexed im Vergleichsarm. Im Zulassungsverfahren wurden insbesondere die Ergebnisse der ITT-Wildtyp (WT)-Population ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation herangezogen (n = 679). OS und PFS waren Co-primäre Wirksamkeitsendpunkte in IMpower130. Die nachträgliche Anpassung der Analysepopulation birgt das Risiko der Verzerrung der Ergebnisse, insbesondere bei einer randomisierten Studie. Der pU führte für die Endpunkte daher Sensitivitätsanalysen durch. Die Analyse des vom pU vorgelegten Datenschnitts zeigte einen signifikanten Vorteil für die Atezolizumab-Kombinationstherapie. Das OS im Interventionsarm betrug 18,6 Monate gegenüber 13,9 Monaten bei nab-Paclitaxel plus Carboplatin, was einem HR von 0,79 KI 95 % [0,64; 0,95] mit einem p-Wert von 0,033 entspricht. Das PFS, das von den Prüfärzten nach RECIST1.1-Kriterien erhoben wurde, betrug 7,0 Monate in der Gruppe Atezolizumab plus Chemotherapie und 5,5 Monate in der Vergleichsgruppe. Das HR beträgt 0,64 KI 95 % [0,54; 0,77]. Effektmodifikationen für das Merkmal PD-L1-Status lagen nicht vor. Patienten mit Lebermetastasen zeigten hinsichtlich OS und PFS keine Verbesserungen unter der Atezolizumab-Therapie, das HR für OS betrug 0,92 KI 95 % [0,59; 1,47], für PFS 1,04 KI 95 % [0,63 1,72]. Der pU reichte zudem eine explorative Analyse zum OS für einen späteren Datenschnitt ein. Der Punktschätzer bleibt zwar konstant, das HR beträgt 0,82, der Erwartungsbereich KI 95 % [0,67; 1,01] ist jedoch nicht signifikant und für den zweiten Datenschnitt eine Effektunsicherheit für diesen Wirksamkeitsendpunkt OS (West et al., 2019).

Im Beurteilungsbericht ergibt sich aus der gepoolten Auswertung der Studiendaten ein ungünstigeres Sicherheitsprofil für die Dreifachkombination im Vergleich mit nab-Paclitaxel plus Carboplatin. UE und SUE traten in der Atezolizumab-Gruppe häufiger auf. UE Grad 3 oder höher traten bei 85,8 % der Patienten auf, die die Atezolizumab-Kombinationstherapie erhielten, im Vergleich zu 76,3 % in der Ver-

gleichsgruppe. Insbsondere Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie waren im Atezolizumab-Arm häufiger. Infolge der Neutropenien war das Risiko für Infektionen Grad 3 oder größer unter der Dreifachtherapie etwa doppelt so hoch. Die Atezolizumab-Kombinationstherapie war häufiger mit immunvermittelten UE verbunden. Immunvermittelte Hypophysitis, Nebenniereninsuffizienz, Meningoencephalitis und Nephritis traten ausschließlich unter Atezolizumab-Kombinationstherapie auf. 26,4 % der Patienten brachen die Behandlung ab, in der Vergleichsgruppe waren es 22,0 %.

Am 26. August 2019 genehmigte die EC die Zulassung in Kombination mit nab-Paclitaxel für die Behandlung des nichtresezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC bei Erwachsenen, deren Tumore mindestens 1 % PD-L1 exprimieren und keine vorherige Chemotherapie erhalten haben. Die Zulassung definiert das Dosierungsschema mit 840 mg i. v. an Tag 1 und 15 eines 28-tägigen Zyklus (EMA, 2019c). Kernevidenz im Europäischen Beurteilungsbericht ist die multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie IMpassion130 (Sponsor: Roche, WO29522, NCT02367794), die die Wirksamkeit der Kombination Atezolizumab plus nab-Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel plus Placebo bei lokal fortgschrittenem oder metastasiertem TNBC untersucht. Insgesamt 902 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in zwei Studienarme randomisiert und erhielten an Tag 1 und Tag 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus eine Infusion mit 840 mg Atezolizumab oder Placebo und an den Tagen 1, 8 und 15 100 mg/m² nab-Paclitaxel. Die Patienten wurden nach den Merkmalen vorherige Taxantherapie (ja/nein), dem Vorhandensein von Lebermetastasen und PD-L1-Status der IC größer 1 % stratifiziert. Die mediane Anzahl der Behandlungszyklen betrug sieben im Atezolizumab- und sechs im Placebo-Arm. Coprimäre Wirksamkeitsendpunkte waren das per Prüfarzt nach RECIST 1.1.-Kriterien bewertete PFS und OS der ITT-Population sowie der Teilpopulation der Patienten mit mindestens 1%iger PD-L1-Expression. Sekundäre Endpunkte waren ORR und DOR. Die Testung des PFS erfolgte präspezifiziert, die finale Auswertung wurde mit dem Datenschnitt vom 17. April 2018 nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13 Monaten durchgeführt. Das PFS der Patienten mit PD-L1-Status mindestens 1 % war im Atezolizumab-Arm gegenüber der Vergleichsgruppe signifikant um 2,5 Monate verlängert, 7,5 Monate vs. 5,0 Monate, bei einem HR von 0,62 KI 95 % [0,49; 0,78] mit einem p-Wert < 0,0001. Für die ITT-Population ist der Effekt etwas schwächer ausgeprägt, so betrug das PFS im Prüfarm 7,2 Monate gegenüber 5,5 Monate im Vergleichsarm, was einem HR von 0,8 KI 95 % [0,69; 0,92] p-Wert 0,0025 entspricht. Diese Beobachtung könnte auf die Ergebisse der Patienten, deren Tumore weniger als 1 % PD-L1 exprimieren, zurückzuführen sein, für die kein Vorteil für Atezolizumab vorlag, HR 0,94 KI 95 % [0,78; 1,13]. Die ITT-Subgruppenanalyse des PFS unter Berücksichtigung der Baseline-Charakteristika

zeigt für Patienten mit Knochenmetastasen keinen gesicherten Vorteil zugunsten der Atezolizumab-Kombination. Das PFS im Prüfarm beträgt 5,2 Monate (n = 145) gegenüber 5,5 Monate (n = 141) in der Vergleichsgruppe, was einem HR von 1,02 entspricht KI 95 % [0,79; 1,31] (Schmid et al., 2018). Das mediane OS der ITT-Population lag im Prüfarm bei 21,3 Monaten gegenüber 17,6 Monaten in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied war nicht signifikant, das HR betrug 0.84 KI 95 % [0,69; 1,02), der p-Wert betrug 0,08 (Schmid et al., 2018). Die Auswertung eines zweiten Datensschnitts vom 2. Januar 2019 zeigte ebenfalls keinen signifikanten Vorteil hinsichlich des OS der ITT-Population, HR 0,86 KI 95 % [0,72; 1·02] p = 0·078. Aufgrund des hierachischen Testverfahrens, das signifikante Ergebnisse der ITT-Pupulation für weitere Auswertungen vorraussetzt, sind die Ergebnisse für die Patientengruppe, deren Tumore mindestens 1 % PD-L1 exprimieren, ausschließlich deskriptiv zu interpretieren. Das OS für diese Teipopulation betrug in der zweiten Interimsanalyse 25,0 Monate mit Atezolizumab vs. 18,0 Monate mit Placebo, HR 0,71 KI 95 % [0,54; 0,94] (Schmid et al., 2020). Exploratorische Subgruppenanalysen der Teilpopulation mit PD-L1-Status größer 1 % ergaben, dass Patienten, die eine vorherige (neo)adjuvante Therapie erhalten hatten, in geringerem Ausmaß profitierten als Patienten ohne derartige Vortherapie, HR im Vergleich PFS 0,79; OS 0,82 vs. PFS 0,44; OS 0,53. Patienten, die zu Studienbeginn asymptomatische Hirnmetastasen aufwiesen, profitierten nicht von der Behandlung mit Atezolizumab plus nab-Paclitaxel. Das OS im Prüfarm betrug 2,2 Monate (n = 15) gegenüber 5,6 Monaten (n = 11) in der Vergleichgsgruppe, was einem HR von 1,40 95 % KI [0,57; 3,44] entspricht. Die Patientenanzahl in dieser Subgruppe ist jedoch sehr begrenzt. Der Einfluss der pathogenen BRCA1/2-Mutation wurde nachträglich in einer explorativen Analyse dargestellt. Von den in IMpassion130 eingeschlossenen 902 Patienten wurden 68 % zu Studienbeginn auf das Vorliegen einer BCRA1/2-Mutation getestet. Sowohl in der PD-L1-positiven (n = 45) als auch PD-L1-negativen (n = 44) Population wiesen 15 % der Patienten eine BRCA1/2-Mutation auf. Emens und Kollegen postulieren, dass die Wirksamkeit von Atezolizumab unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus sei, da ein klinischer Vorteil bei BRCA-positiven Patienten mit Vorliegen einer PD-L1-Expression assoziiert ist. Tatsächlich trifft das nur für das PFS zu, dessen HR bei BRCA-positiven Patienten mit PD-L1-Expression 0,45 KI 95 % [0,21; 0,96], p-Wert 0,04 beträgt. Bei Patienten ohne PD-L1 liegt das HR bei 0,77 KI 95 % [0,37; 1,61], p-Wert 0,49. Hinsichtich des OS liegt für beide Teilpopulationen kein signifikanter Unterschied vor. Das HR der PD-L1-positiven Patienten beträgt 0,87 KI 95 % [0,26; 2,85], p-Wert 0,82, für PD-L1-negative Patienten entspricht das HR 0,85 KI95% [0,29; 2,43], p-Wert 0,76 (Emens et al., 2018). Die HrQoL wurde anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Die Auswertung ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in IMpassion130 (Adams et al., 2020). Das Verträglichkeitsprofil von Atezolizumab plus nab-Paclitaxel ist ungünstiger als

unter Monotherapie mit nab-Paclitaxel. Die häufigsten AE waren Haarausfall, Fatigue, Übelkeit, Durchfall, Anaemie, Obstipation und Neutropenie. UE Grad 3-4, die unter Atezolizumab-Kombination häufiger beobachtet wurden, sind periphere Neuropathie (5,5 % vs. 2,7 %) und eine verminderte Neutrophilenanzahl. (4,6 % vs, 3,4 %). SUE wurden häufiger in der Atezolizumab-Gruppe beobachtet, 5,3 % vs. 2,1 %, und waren insbesondere Pneumonitis (2,2 %), Harnwegsinfektionen (1,1 %), Fieber (1,1 %) und Atemnot (1,1 %). Der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von Toxizitäten abbrachen, betrug 6,4 % in der Atezolizumab- und 1,4 % in der Placebo-Gruppe (EMA, 2019c; Schmid et al., 2020). Im Europäischen Beurteilungsbericht wie auch in den Stellungnahmen zur frühen Nutzenbewertung diskutierten die Experten die Eignung von nab-Paclitaxel als Komparator. Der CHMP postulierte, dass nab-Paclitaxel für die Behandlung des metastasierten TNBC in den europäischen Leitlinien nicht grundsätzlich das Mittel der ersten Wahl darstelle und zudem Unsicherheiten hinsichtlich der in IMpassion130 verwendeten Dosierung mit 100 mg/m² nab-Paclitaxel bestünden. Akzeptiert wurde der Vergleich, da zum Zeitpunkt der Studienplanung die Gabe von Kortikosteroiden, wie bei Paclitaxel als Prämedikation üblich, als Kontraindikation für die Behandlung mit einem Immunochemotherapeutikum galt. Der G-BA sah inbesondere die verminderte Toxizität durch die verminderte Kortikosteroidgabe sowie die geringere nab-Paclitaxel-Dosis als vorteilhaft. Sowohl aus Sicht des CHMP als auch des G-BA ist die Aussagesicherheit der in IMpassion130 beobachtete Effekte limitiert. Der CHMP verweist daher auf die derzeit laufende multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie IMpassion131 (Sponsor: Roche, MO39169, NCT03125902). Die Studie untersucht voraussichtlich 600 Patienten mit lokal fortgschrittenem oder metastasiertem TNBC, um die Wirksamkeit der Kombination Atezolizumab plus Paclitaxel versus Paclitaxel plus Placebo zu vergleichen. Erste Ergebnisse sollen 2021 vorliegen (ClinicalTrials.gov, 2020).

Am 3. September 2019 stimmte die EC der vorerst letzten Zulassungserweiterung zu. Sie umfasst die Kombination mit Carboplatin und Etoposid zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit ES-SCLC (EMA, 2019d). Wirksamkeit und Sicherheit bei ES-SCLC untersuchte die multizentrische, doppelblinde, 1:1-randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie IMpower133 (Sponsor: pU, GO30081, NCT02763579). Insgesamt schloss die Studie 403 Patienten ein, die, nach Geschlecht, ECOG-PS und dem Vorliegen von Hirnmetastasen stratifiziert, im Verhältnis 1:1 in zwei Behandlungsarme randomisiert wurden. Patienten mit unkontrollierten Hirnmetastasen wurden ausgeschlossen. Das Studienprotokoll definierte zwei Behandlungsschemata, die sich jeweils in eine Induktionsphase aus vier 21-Tage-Zyklen und eine Erhaltungsphase mit 21-tägigen Zyklen gliederten. Während der Induktionsphase erhielten die Patienten an Tag 1 des Zyklus 1.200 mg Atezolizumab oder Placebo und Carboplatin, Etoposid wurde an den Tagen 1 bis 3

verabreicht. In der Erhaltungsphase wurden die Patienten mit 1.200 mg Atezolizumab oder Placebo bis zur Krankheitsprogression weiterbehandelt. Coprimäre Endpunkte in IMpower133 waren OS und PFS. Die Primäranalyse erfolgte zu einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,9 Monaten (Datenschnitt vom 24. April 2018) und zeigte einen Überlebensvorteil für Atezolizumab. Das OS im Prüfarm betrug 12,3 Monate gegenüber 10,3 Monate in der Vergleichsgruppe, das stratifizierte HR entspricht 0,70 KI 95 %[0,54; 0,91] bei einem p-Wert von 0,007. Effektmodifikationen liegen für die Merkmale Vorhandensein von Gehirnmetastasen, Alter und dem Vorliegen von Lebermetastasen vor. Im Gegensatz zu Patienten ohne Gehirnmetastasen profitierten Patienten mit Gehirnmetastasen nicht von der Atezolizumab-Kombinationstherapie HR: 1,07 [0,47; 2,43] vs. HR: 0,68 [0,52; 0,89]. Der Anteil dieser Patienten an der Gesamtpopulation beträgt 9 % (n = 35) und ist damit zu gering, um Rückschlüsse zuzulassen, doch ist unsicher, ob Patienten mit kontrollierten Hirnmetastasen von Atezolizumab profitieren. Weitere Effektunsicherheiten bestehen für Patienten unter 65 Jahren (54 %), die im Vergleich zu Patienten über 65 Jahren (46 %) in geringerem Ausmaß von Atezolizumab profitieren HR: 0,92 [0,64; 1,32] vs. 0,53 [0,36; 0,77]. Patienten mit Lebermetastasen profitieren ebenfalls in geringerem Ausmaß als Patienten ohne Lebermetastasen, HR: 0,81 [0,55; 1,20] vs. 0,64 [0,45; 0,90]. Auswertungen zum PFS ergaben keinen gesicherten Unterschied zwischen den Behandungsgruppen. Im Atezolizumab-Arm betrug das mediane PFS 5,2 Monate vs. 4,3 Monate in der Vergleichsgruppe, HR 0,77 [0,62; 0,96], p=0,02 (Horn et al., 2018). Eine weitere Analyse wurde nach einer medianen Nachbeobachungszeit von 22,9 Monaten (Datenschnitt 24. Januar 2019) durchgeführt. Das mediane OS ist im Vergleich zur Primäranalyse unverändert, 12,3 Monate vs. 10,3 Monate, das HR ist mit 0,76 KI 95 % [0,60; 0,95] größer und statistisch nicht signifikant, p = 0,0154 (Reck et al., 2019). Die Ergebnisse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte untermauern die positiven Effekte bei OS und PFS nicht. In der deskriptiven Analyse zeigen sich ausschließlich numerische Unterschiede zugunsten von Atezolizumab ORR: 60,2 % vs. 64,4 %, DOR 3,9 Monate vs. 4,2 Monate. Auswertungen zur HrQoL, die in IMpower133 per EORTC QLQ-C30 erhoben wurde, zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Mansfield et al., 2020). Die häufigten UE waren Anämie (39 %), Neutropenie (36 %), Haarausfall (36 %), Übelkeit (35 %), Obstipation (28 %) und Fatigue (26 %), die bekanntermaßen im Rahmen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Etoposid auftreten. Im Vergleich zur Chemotherapie kam es unter der Triple-Therapie mit Atezolizumab häufiger zu Schilddrüsenunterfunktion (10 % vs. 0,5 %), Appetitsverlust (27 % vs. 18 %), Anämie (43 % vs. 35 %) und Übelkeit (38 % vs. 33 %). Auch UE-bedingte Therapieabbrüche waren in der Atezolizumab-Gruppe häufiger 11 % vs. 3 %. Immunvermittelte UE waren im Prüfarm ebenfalls häufiger 39,9 % vs. 24,5 %., wie auch immunvermittelte UE CTCAE Grad 3 und 4 8,1 % vs. 2,6 %, wie immunvermittelter Aus-

schlag (18,7 % vs. 10,2 %), Schilddrüsenunterfunktion (12,6 % vs. 0,5 %) und Hepatitis (7,1 % vs. 4,6 %) (Mansfield et al., 2020; EMA, 2019d). Methodische Unsicherheiten identifiziert der CHMP für die Bewertung der Effekte von Induktions- und Erhaltungsphase. Das Studiendesign ermöglicht keine differenzierte Auswertung, inwieweit die beobachtete Wirksamkeit durch die Erhaltungstherapie beeinflusst wird. Aus Sicht des Ausschusses war zudem problematisch, dass Patienten trotz Krankheitsprogression weiter mit Atezolizumab behandelt werden konnten. Ein positiver Effekt sei in diesem Zusammenhang nicht belegt. Von insgesamt 49 Patienten, die trotz Krankheitsprogression Atezolizumab erhielten, sprachen nur drei Patienten teilweise darauf an. Die Relevanz des PD-L1-Status als prädiktiver Biomarker wurde in IMpower133 nicht untersucht und ist somit nicht bekannt. Eine zusätzliche retrospektive Analyse im Europäischen Beurteilungsbericht fasst die in diesem Kontext vorliegenden Daten zusammen: Für 42 % der Studienteilnehmer ist die PD-L1 Expression der IHC bekannt, davon 93 Patienten im Vergleichs- und 75 Patienten im Prüfarm. Der Anteil der PD-L1-postitiven Patienten, definiert als PD-L1-Expression größer 1 %, beträgt in der Atezolizumab-Gruppe 56 % gegenüber 55 % in der Vergleichsgruppe. Das mediane OS der PD-L1-positiven Patienten betrug 10,6 Monate im Prüfarm und 11,1 Monate in der Vergleichsgruppe. Die Auswertung der PD-L1-negativen Patienten ergab 10,5 Monate in der Atezolizumab- und 8,8 Monate in der Vergleichsgruppe. Der CHMP postuliert, dass die Daten keine Rückschlüsse zum Einfluss der PD-L1-Expression auf die Wirksamkeit im Anwendungsgebiet zuließen (EMA, 2019d). Trotz methodischer Limitationen stimmte der CHMP für die Marktzulassung von Atezolizumab bei ES-SCLC. Angesichts der moderaten Verbesserung der Wirksamkeitsendpunkte OS um zwei Monate und PFS um einen Monat begründet der Ausschuss seine Entscheidung mit dem hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet.

Leitlinienempfehlungen

NSCLC/ESCLC

Im Februar 2018 wurde die S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge zuletzt aktualisiert. Die vom Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) erarbeitete Leitlinie wird derzeit überarbeitet. Für die prognostische Abschätzung und für die Therapieplanung erfolgt eine Stadieneinteilung der Tumore nach TNM-Klassifikation. Abgeleitet aus den Kategorien Tumor (T), Lymphknoten (N) und Metastasen (M) ergeben sich die Stadien 0 bis IV, wobei für Patienten mit Stadium IV die ungünstigste Prognose vorliegt. Die Leitlinie berücksichtigt nur einen geringen Anteil der verfügbaren Evidenz für Atezolizumab

bei NSCLC und ES-SCLC, denn zum Zeitpunkt ihrer Publikation war der Checkpoint-Inhibitor nur für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie zugelassen (EMA, 2017). Die Autoren empfehlen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie mit einem PD1-Antikörper in der Zweitlinientherapie für Patienten mit Nichtplattenepithelkarzinom mit ECOG 2, sofern keine Kontraindikationen gegen einen Immuncheckpoint-Inhibitor bestehen. Dafür stehen neben Atezolizumab auch Pembrolizumab und Nivolumab zur Verfügung (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Spätere Zulassungserweiterungen waren die Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nichtplattenepithelialer Histologie (EMA, 2019a) und die Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC als Kombination von Atezolizumab mit nab-Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumore eine nichtplattenepitheliale Histologie und keine EGFR- und ALK-Mutationen aufweisen (EMA, 2019b). Die Zulassung in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit ES-SCLC wurde ebenfalls später, 2019, von der EMA erteilt (EMA, 2019d). Die Onkopedia-Leitlinien empfehlen Atezolizumab für die palliative medikamentöse Erstlinientherapie beim SCLC im Stadium V (Extensive Disease) für Patienten mit ECOG 0-1, sofern keine Hirnmetastasen vorliegen (Onkopedia, 2019).

UC

Die S3-Leitlinie über die Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms wurde zuletzt im März 2020 aktualisiert. Atezolizumab wird, wie Pembrolizumab, für Patienten mit metastasiertem UC empfohlen, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind, wenn sie einen positiven PD-L1 Status aufweisen. Es handelt sich dabei um eine Konsensbasierte Empfehlung. Die Autoren haben angesichts verschiedener Bestimmungsverfahren des PD-L1-Status eine evidenzbasierte (Level 2+) Harmonisierung vorgenommen. Für Atezolizumab wird die IC-Testung bevorzugt, dabei wird die PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen bestimmt. PD-L1-positiv sind Tumore mit IC von mindestens 5 %, dieser Score wird für eine geplante Atezolizumab-Therapie vorausgesetzt. Grundsätzlich liegt ein Konsens vor, dass angesichts der unzureichenden Datenlage keine Präferenz für Zytostatika oder Checkpointinhibitoren besteht. Für Patienten mit metastasiertem PD-L1-positiven UC, die in der Erstlinie nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind, kommen beide Strategien in Betracht. In der Zweitlinie, bei Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die eine Progression unter bzw. nach einer platinhaltigen Therapie erfahren haben, kommt neben Nivolumab auch Atezolizumab in Betracht. Die Evidenz für

Atezolizumab ist gegenüber Nivolumab stärker, 1++ vs. 3 (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020).

TNBC

In der im Februar 2020 veröffentlichten Version 4.3 der interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms wurde Atezolizumab nicht berücksichtigt. Die Zulassung für TNBC hatte der Wirkstoff erst im August 2019 erhalten (EMA, 2019c). Das NICE spricht eine Empfehlung aus für die Kombinationstherapie mit Atezolizumab bei nichtreserzierbarem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC bei Erwachsenen, deren Tumore mindestens 1 % PD-L1 exprimieren und keine vorherige Chemotherapie erhalten haben (NICE, 2020).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Am 16. März 2018 veröffentlichte der G-BA seinen Beschluss über die Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V zu Atezolizumab. Die Bewertung erfolgte für das erste von der EC zugelassene Anwendungsgebiet, die Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie bzw. in der Erstlinie bei Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie infrage kommen. Als zVT legte der G-BA eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes fest. Für die Bewertung des Zusatznutzens bei Patienten, die Atezolizumab als Erstlinien-Therapie erhalten, legte der pU die Daten einer Kohorte der bereits zulassungsrelevanten IMvigor-210-Studie vor. Das ausgewählte Kollektiv umfasst 123 Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die bisher keine Chemotherapie erhalten haben. Die Behandlung mit Azetolizumab erfolgte in fachinformationskonformer Dosierung. Wie bereits im europäischen Zulassungsverfahren strebte der pU einen historischen Vergleich der für die Kohorte aus IMvigor-210 beobachteten Effekte an. Dafür legte er die Daten verschiedener Studien vor, die ausschließlich die Vergleichstherapie Carboplatin plus Gemcitabin adressieren. Vor dem Hintergrund des besonderen therapeutischen Bedarfs für diese Patientengruppe akzeptierte der G-BA den indirekten Vergleich. In der Gesamtschau erwiesen sich die Studien jedoch nicht als geeignet, eine Bewertung durchzuführen. Der G-BA sah für die **Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms** bei Patienten, für die eine cisplatinbasierte Chemotherapie nicht geeignet ist, einen **Zusatznutzen nicht belegt** (G-BA, 2018c). Für Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie definierte der G-BA eine zVT in Abhängigkeit der Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs. Für Patienten, bei denen innerhalb von sechs Monaten ein Rezidiv auftritt (Frührezidiv), wurde als zVT die Behandlung mit Vinflunin bestimmt. Für

Patienten mit Spätrezidiv (sechs bis zwölf Monate) kommt die Behandlung mit Vinflunin ebsenso in Betracht wie eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapapie. Der pU legte die Ergebnisse der multizentrischen, offenen, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie IMvigor211 vor, die Patienten mit metastasierendem oder lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom und Progress nach vorangegangener platinbasierter Chemotherapie einschloss. Für die Bewertung zog der G-BA die Studienergebnisse relevanter Teilpopulationen heran: 252 Patienten aus dem Interventionsarm mit Atezolizumab-Therapie und 250 aus dem Vergleichsarm, die die zVT Vinflunin erhielten. Hinsichtlich des primären Endpunktes OS liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts betrug das mediane OS 9,2 Monate unter Atezolizumab und 8,3 Monate mit Vinflunin (HR: 0,97 [0,78; 1,19]). Für den sekundär erhobenen Endunkt PFS konnte kein Vorteil zugunsten von Atezolizumab belegt werden. Im Interventionsarm betrug das median PFS 2,1 Monate, im Vergleichsarm 4,1 Monate HR: 1,19 [0,98; 1,44]). Geringfügige vorteilige Effekte zeigte die Auswertung des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 hinsichtlich der Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, und Verstopfung. Für die HrQoL ergaben sich keine signifikanten Effekte. Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Atezolizumab liegen sowohl hinsichtlich der Gesamtraten der schweren unerwünschten Ereignisse (UE) mit CTCAE Grad ≥ 3 (HR: 0,57 [0,45; 0,72]), der schwerwiegenden UE (HR: 0,58 [0,45; 0,76] als auch der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse vor (HR: 0,57 [0,35; 0,93]). Hinsichtlich spezifischer unerwünschter Ereignisse ergab sich substanzklassentypisch ein Nachteil von Atezolizumab für den Endpunkt immunvermittelte schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (RR: 13,72 [1,82; 103,50]). Weitere statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Atezolizumab lagen für die Ereignisse Pneumonitis (RR: k. A.; p-Wert: 0,048) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (RR: 9,80 [1,26; 75,95]) vor. Dem gegenüber stehen Vorteile hinsichtlich der schwerwiegenden spezifischen UEs Obstipation (HR: 0,09 [0,02; 0,38]), Neutropenie (RR: 0,01 [0,00; 0,21]), febrile Neutropenie (HR: 0,04 [0,01; 0,32]) wie auch für das UE Schleimhautentzündung (HR: 0,28 [0,15; 0,55]). Aufgrund der positiven Ergebnisse in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen, insbesondere weniger Chemotherapie-assoziierte zytotoxische Effekte, stellte der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** fest. Die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Relevanz der PD-L1-Expression aus IMvigor-130 für die Wirksamkeit von Atezolizumab veranlassten die Mitglieder des G-BA, einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung zu stellen (G-BA, 2018d). Die EC hatte auf Grundlage neuerer klinischer Studien die Zulassung von Atezolizumab dahingehend modifiziert, dass Patienten, für die eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt, eine PD-L1-Expression von mindestens 5 % aufweisen müssen (EMA, 2018a). Am 20. Juni veröffentlichte der G-BA den Beschluss über die erneute Nutzenbewertung von Atezolizumab für die

Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom. Gegenstand der Bewertung waren die **Patienten der Erstlinie, die nicht für eine Behandlung mit Cisplatin geeignet sind und deren Tumore eine PD-L1-Expression von mindestens 5 % aufweisen.** Wie bereits im Verfahren von 2018 wurde als zVT eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes definiert. Der pU legte erneut einen nicht adjustierten indirekten Vergleich sowie einen neueren Datenschnitt der Studie IMvigor-210 vor. Ergebnisse der laufenden Phase-III-Studie IMvigor-130, die maßgeblich für die Zulassungseinschränkung war, lagen nicht vor. Ausschlaggebend war eine ungeplante Analyse des IDMC, welche ein verringertes Überleben bei Patienten mit niedriger PD-L1-Expression unter Atezolizumab verglichen mit Standard-Chemotherapie zeigte. Zusammenfassend lagen keine geeigneten Daten vor, sodass der G-BA **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** feststellte. Der G-BA befristete den Beschluss bis zum 1. Oktober 2021, um die Ergbenisse aus der laufenden Phase-III-Studie einbeziehen zu können (G-BA, 2019).

Ebenfalls am 16. März 2018 veröffentlichte der G-BA seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Atezolizumab bei der Therapie des NSCLC bei Patienten nach vorheriger Chemotherapie (G-BA, 2018a). Der G-BA kategorisiert zwei relevante Patientengruppen in Abhängigkeit von der zVT: Der Zusatznutzen wurde bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bewertet, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab oder Pembrolizumab nach vorheriger Chemotherapie angezeigt ist, und für Patienten, für die eine bestmögliche Therapie nach Maßgabe des Arztes (*Best Supportive Care*, BSC) infrage kommt. Der pU legte die Ergebnisse der zulassungsrelevanten (1:1)-randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie OAK heran, in welcher Atezolizumab gegenüber Docetaxel verglichen wurde. Die Patienten im Atezolizumab-Arm profitierten hinsichtlich der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber der zVT Docetaxel. Das OS war für die Behandlung mit Atezolizumab signifikant um 3,5 Monate verlängert, 13,3 Monate gegenüber 9,8 Monate mit einem HR von 0,80 KI 95 % [0,70; 0,92] mit einem p-Wert von 0,001. Im Vergleich zu Docetaxel zeigten weniger Patinenten eine Verschlechterung ihrer Symptomatik. Die Auswertung der Symptomskalen des Krebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Lungenkrebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 ergab für die Parameter Bluthusten, Schmerzen (Brust), Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, Diarrhö, periphere Neuropathie, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Alopezie ein für Atezolizumab günstigeres Profil. Die Analyse der Skalen zur HrQoL ergaben keinen signifikanten Unterschied. In der zeitadjustierten Auswertung zu schwerwiegenden UE ergibt sich ebenfalls ein Vorteil zugunsten von Atezolizumab. SUE und SUE Grad 3 oder höher wurden während der Therapie mit Docetaxel häufiger beobachtet. Effekte zuungusten von Atezolizumab lagen hinsichtlich der spezifischen UE, den immunvermittelten UE und schweren im-

munvermittelten UE (CTCAE Grad ≥ 3) vor. In der Gesamtschau stellte der G-BA **einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel fest. Für Patienten, für die eine BSC infrage kommt, legte der pU keine geeigneten Daten vor. Der G-BA postulierte für diese Patientengruppe **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** (G-BA, 2018b).

Am 2. April 2020 veröffentlichte der G-BA vier Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung von Atezolizumab, die aufgrund einiger Zulassungserweiterungen initiiert worden waren. Zwei Beschlüsse adressierten die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC:

Die Beurteilung des Zusatznutzens der Vierfachkombinationstherapie Azetolizumab plus Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten mit metastasierten NSCLC mit nichtplattenepithelialer Histologie erfolgte anhand zweier Patientengruppen. Für Erwachsene mit NSCLC nichtplattenepithelialer Histologie, die einen TPS ≥ 50 % sowie keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, wurde die Pembrolizumab-Monotherapie als zVT betimmt. Für Patienten mit TPS < 50 % oder bei Vorliegen einer EGFR- oder ALK-Mutation und nach Vorbehandlung mit einer zielgerichteten Therapie umfasste die zVT unterschiedliche Therapieregime; infrage kamen Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed), die Behandlung mit Carboplatin und nab-Paclitaxel oder die Kombination von Pembrolizumab mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie. Für die Bewertung von Atezolizumab für die **Erstlinienbehandlung des NSCLC bei Patienten mit TPS ≥ 50 % und ohne EGFR- oder ALK-Mutation** legte der pU keine Daten vor, die die zVT berücksichtigen. Der G-BA stellte für diese Patientengruppe im Vergleich zu Pembrolizumab **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** fest. Für Patienten TPS < 50 % oder mit einer EGFR- oder ALK-Mutation legte der pU die Auswertungen zweier Studienarme der zulassungsrelevanten offenen, kontrollierten, randomisierten Phase-III-Studie IMpower150 vor. Die Studie umfasste drei Gruppen mit insgesamt 1.202 Patienten mit metastasiertem, nicht-plattenepithelialem NSCLC im Stadium IV. Verglichen wurde die Wirksamkeit der Vierfachtherapie mit Atezolizumab plus Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin mit der Dreifachkombination Atezolizumab plus Paclitaxel und Carboplatin gegenüber Paclitaxel plus Carboplatin. Der pU strebte einen indirekten Vergleich mit der offenen, kontrollierten, randomisierten Phase-III-Studie E4599 (Sponsor: National Cancer Institute, NCT00021060) an. Die Studie adressierte den Wirksamkeitsvergleich der Chemotherapieregime Paclitaxel plus Carboplatin mit Bevacizumab plus Paclitaxel plus Carboplatin (Sandler et al., 2006). Zwischen den Datenschnitten von E4599 und IMpower150 liegen etwa zwölf Jahre. Innerhalb dieses Zeitraums etablierten sich neue Therapiekonzepte in der Versorgung des

NSCLC. Die Patientenpopulationen beider Studien sind hinsichtlich der Versorgungssituation nicht ausreichend vergleichbar. Dies spiegelt sich auch in den Einschlusskriterien beider Studien wieder. Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation wurden nur in IMpower150 aufgenommen, wenn eine vorherige entsprechende zielgerichtete Therapie versagt hatte. Für E4599 standen derartige Behandlungsmöglichkeiten nicht zur Verfügung, sodass nicht bekannt ist, welcher Anteil der Patienten für eine zielgerichtete Therapie infrage gekommen wäre. Zudem unterschieden sich beide Populationen hinsichtlich der Aspekte Folgebehandlungen und Patientencharakteristika wie Raucherstatus und histologischer Befund. Zusammenfassend stufte der G-BA den indirekten Vergleich als nicht verwertbar ein und postulierte **keinen Beleg für einen Zusatznutzen für die Vierfachtherapie Azetolizumab plus Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin** gegenüber der zVT (G-BA, 2020f).

Für die Bewertung der Kombination von Atezolizumab mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nichtplattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben, definierte der G-BA zwei Patientengruppen. Für erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit nichtplattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score (TPS) von ≥ 50 (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen wurde eine zVT mit Pembrolizumab festgelegt. Bei Patienten mit TPS ≤ 50 % umfasste die zVT unterschiedliche Therapieregime. Infrage kamen Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed, die Behandlung mit Carboplatin und nab-Paclitaxel oder die Kombination von Pembrolizumab mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (G-BA, 2020e). Für die Bewertung von Atezolizumab für die **Erstlinienbehandlung des NSCLC bei Patienten mir TPS ≥ 50 %** legte der pU keine Daten vor, die die zVT berücksichtigen. Der G-BA stellte für diese Patientengruppe im Vergleich zu Pembrolizumab **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** fest. Für die Patienten mit einem TPS < 50 % legte der pU die Daten der zulassungsrelevanten offenen Phase-III-Studie IMpower130 vor, die Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin mit der Kombinationstherapie nab-Paclitaxel verglich. Vorgelegt wurden die Auswertungen von zwei Teilpopulationen. Die NEoM-Population umfasst Patienten, die keine EGFR- oder ALK-positive Treibermutation und einen TPS < 50 % aufweisen. Sie umfasst 368 Patienten mit Atezolizumab plus Chemotherapie und 186 Patienten mit Chemotherapie. Die Patienten der WT-Population sind durch das Fehlen einer EGFR- oder ALK-positiven Treibermutation und einen TPS ≥ 50 % charakterisiert. Das enspricht etwa 456 Patienten in der Atezolizumab-Gruppe und 229 Patienten in der Vergleichsgruppe. Die Ergebnisse der NEoM-Population wurden für die Endpunkte der Kategorien Mortalität (2. Datenschnitt), Morbidität und Lebensqualität (1.

Datenschnitt) herangezogen. Die Bewertung der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte auf Grundlage der WT-Population. Das OS wurde in IMpower130 als coprimärer Endpunkt mit dem PFS erfasst. In der NEoM-Population betrug das OS im Vergleichsarm 13,1 Monate und im Interventionsarm 18,2 Monate, HR 0,83 KI 95 % [0,66;1,03], p-Wert = 0,096. Ein statistisch signifikanter Unterschied lag nicht vor. Gesicherte Unterschiede lagen auch nicht für PFS, HR = 0,79 KI 95 % [0,64; 0,96], p-Wert = 0,0204, Symptomatik, Gesundheitszustand und Lebensqualität vor. Für die Endpunkte schwere UE (Grad 3 und 4) sowie spezifische UE, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Untersuchungen (SOC), Synkope (PT) und Dyspnö (PT) liegen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Atezolizumab vor. In der Gesamtschau stellte der G-BA **keinen Beleg für einen Zusatznutzen für die Kombinationstherapie mit Atezolizumab gegenüber der zVT nab-Paclitaxel und Carboplatin** fest (G-BA, 2020e).

Der G-BA bewertete zudem das neue Anwendungsgebiet, die Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC bei therapienaiven erwachsenen Patienten, deren Tumore mindestens 1 % PD-L1 exprimieren. Als zVT bestimmte der G-BA eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassung. Der pU legte die Ergebnisse der zulassungsrelevanten multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie Impassion130 (Sponsor: Roche, WO29522, NCT02367794) vor, in der die Kombination Atezolizumab plus nab-Paclitaxel mit nab-Paclitaxel plus Placebo verglichen wird. Insgesamt wurden 902 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 in zwei Studienarme randomisiert. Dabei wurde nach den Merkmalen vorherige Taxantherapie (ja/nein), dem Vorhandensein von Lebermetastasen und dem PD-L1-Status der TCI größer 1 % stratifiziert. Für die Bewertung wurde die relevante Teilpopulation von 184 Patienten im Prüf- und 184 Patienten im Vergleichsarm herangezogen. Insbesondere die Umsetzung der zVT wurde bereits in den Stellungnahmen und während der mündlichen Anhörung diskutiert. Nab-Paclitaxel ist nicht für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen TNBC zugelassen. Zudem ist die in IMpassion eingesetzte nab-Paclitaxel-Dosis von 100mg/m² an Tag 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus niedriger als die in den Leitlinien empfohlene Stärke von 125 mg/m² KOF an Tag 1, 8, 15 eines 28-Tage-Zyklus. Die klinischen Experten konnten sich nicht einigen. Es kam zu einem Dissens, ob Patienten eher von den verminderten Toxizitäten einer geringeren Dosis oder der validierten Therapie mit gesicherter Wirkung profitieren würden. Trotz verbleibender Unsicherheiten beschloss der G-BA, nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneten Komparator anzuerkennen. Hinsichtlich der Kategorie Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab plus nab-Paclitaxel. Das Gesamtüberleben in Prüfarm war sieben Monate länger als in der Vergleichsgrup-

pe (25,0 Monate vs. 18,0 Monate), was einem HR von 0,71 KI 95 % [0,54; 0,93] p-Wert 0,013 entspricht. Das PFS war im Interventionsarm ebenfalls signifikant verlängert und betrug 7,5 Monate gegenüber 5,3 Monate in der Vergleichsgruppe, was einem HR von 0,63 KI 95 % [0,50; 0,80] bei einem p-Wert ≤ 0,0001 entspricht (G-BA, 2020a). Für die Bewertung der Symptomatik wurden Auswertungen der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 vorgenommen. Klinisch relevante Unterschiede liegen für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 zuungunsten von Atezolizumab plus nab-Paclitaxel vor. Hinsichtlich der Kategorie HrQoL liegen keine signifikanten Unterschiede vor. Die Analyse der Daten zu Nebenwirkungen ergab nachteilige Effekte für die Atezolizumab-Kombinationstherapie bei UE bedingten Therapieabbrüchen, HR 2,34 KI 95 % [1,24; 4,41], p = 0,007 und immunvermittelten UE, HR 1,63 KI 95 % [1,20; 2,22] p = 0,002. Auch bei spezifischen UE (Untersuchungen, SOC, schwere UEs, CTCAE Grad 3-4) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Atezolizumab-haltigen Chemotherapie vor HR 2,06 KI 95 % [1,02; 4,18] p-Wert 0,041. In der Gesamtschau stehen die Vorteile bezüglich OS und PFS den erhöhten Toxizitäten gegenüber. Insbesondere die Unsicherheiten hinsichtlich des Komparators erschwerten Einschätzungen der Effektausmaße, sodass der G-BA zusammenfassend einen **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** feststellte (G-BA, 2020h).

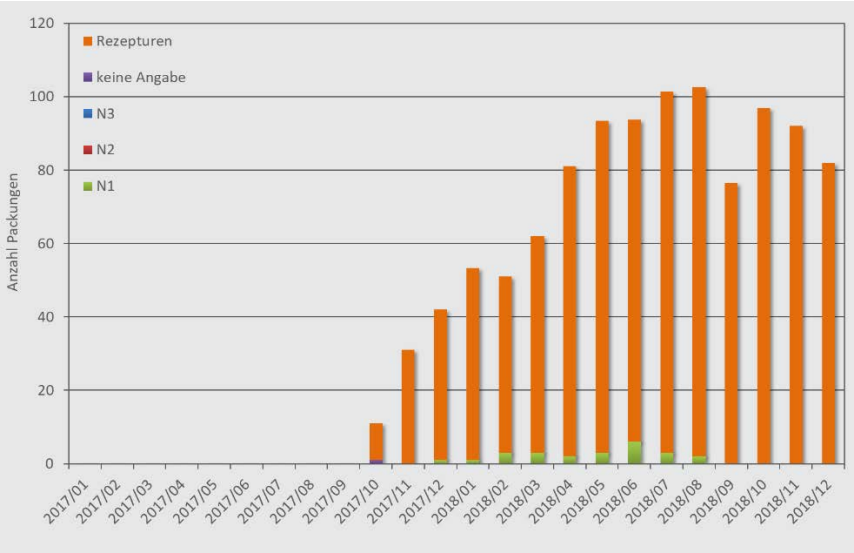
Für das Bewertungsverfahren zum neuen Anwendungsgebiet der Kombination von Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit SCLC im fortgeschrittenen Stadium definierte der G-BA als zVT die Kombination von Cisplatin oder Carboplatin mit Etoposid. Der pU legte die Auswertungen der zulassungsrelevanten 1:1-randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Phase-III-Studie IMPassion133 vor. Die eingereichten Daten stammen von einer globalen Kohorte, die sich aus 403 erwachsenen Patienten mit ES-SCLC, ECOG-PS ≤ 1 und Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zusammensetzt, und einer chinesischen Kohorte mit 110 Patienten. Beide Populationen unterlagen dem gleichen Studienprotokoll und wurden in zwei Studienarme im Verhältnis 1:1 randomisiert. Zudem wurde nach ECOG-PS, Geschlecht und Vorhandensein von Hirnmetastasen stratifiziert. Die Patienten im Prüfarm erhielten vier Zyklen Atezolizumab plus Carboplatin und Etoposid, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Atezolizumab allein. Im Vergleichsarm erhielten die Patienten vier Zyklen Carboplatin plus Etoposid plus Placebo gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Placebo. Coprimäre Endpunkte in IMpower133 waren PFS und OS. Während des Stellungnahmeverfahrens wurde intensiv diskutiert, ob die Ergebnisse der chinesischen Kohorte für die Nutzenbewertung geeignet seien. Beide Kohorten unterscheiden sich hinsichtlich der Baselinecharakteristika wie Alter, Geschlecht, Anteilswerte von Nie-Rauchern und der Vergleichbarkeit der Versorgungsstan-

dards. Angesichts des vergleichsweise hohen Anteils der chinesischen Kohorte an der Gesamtpopulation von 20 % wäre nach Einschätzung des G-BA eine Verzerrung der Effekte durch Datenselektion nicht ausgeschlossen. Der G-BA berücksichtigte daher beide Kohorten im Sinne einer Meta-Analyse. Die Analyse des OS ergab für beide Kohorten eine signifikante Lebensverlängerung durch die Atezolizumab-Kombinationstherapie von zwei Monaten, 12,3 Monate vs. 10,3 Monate in der globalen und 11,4 Monate vs. 11,9 Monate in der chinesischen Kohorte. Das HR der Metaanalyse der Ereigniszeitanalysen zu beiden Studienkohorten beträgt 0,79 KI 95 % [0,65; 0,97] bei einem p-Wert von 0,026. Das PFS war in beiden Populationen in den Vergleichsgruppen um 0,9 Monate, 5,2 Monate vs. 4,3 Monate verlängert. Ein statistisch gesicherter Unterschied liegt nur in der Hauptkohorte vor HR 0,77 KI 95 % [0,62; 0,96] p < 0,017 (G-BA, 2020b). Die Auswertung der Responderanalysen der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auswertungen zur Kategorie Nebenwirkungen ergaben nachteilige Effekte für die Endpunkte “Therapieabbruch wegen UE” und “spezifische UE” für die Atezolizumab-Kombinationstherapie. In der Hauptkohorte brachen 11 % der Patienten die Therapie mit Atezolizumab ab gegenüber 3 % in der Vergleichsgruppe. Immunvermittelte UEs, immunvermittelte schwerwiegende UEs und immunvermittelte schwere UEs CTCAE Grad 3 und 4 traten im Prüfarm der globalen Kohorte signifikant häufiger auf. Derartige Analysen konnten für die chinesische Kohorte nicht durchgeführt werden, weil der pU keine erforderlichen Ereigniszeitanalysen zu spezifischen UE vorgelegt hatte. Der G-BA postulierte, dass die Nachteile bei den Nebenwirkungen den positiven Effekt des OS nicht gänzlich aufwögen und stellte in einer Abwägungsentscheidung im Vergleich zu Carboplatin plus Etoposid einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** fest (G-BA, 2020g).

Versorgungsanalysen

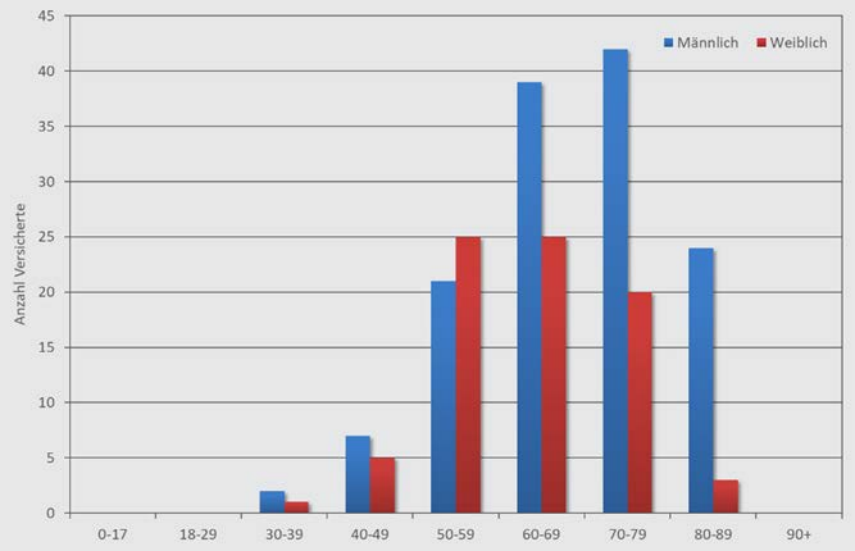
Atezolizumab wurde erstmals am 2. Oktober in Verkehr gebracht. Verabreicht wird das Arzneimittel nach Verdünnung des Konzentrates als Infusion. Aufgrund der erforderlichen Vorbereitungsschritte vor der Anwendung wird Atezulizumab i.d.R als Rezeptur abgerechnet. Im dargestellten Zeitraum nehmen die verordneten Einheiten bis August 2018 stetig zu. Nach einer Zäsur im September 2018 sind die Verordnungen rückläufig. Mit der Trendwende assoziiert ist die Zulassungsbeschränkung im Anwendungsgebiet UC. Im Juli hatte die EMA beschlossen, dass Atezolizumab in der Erstlinie bei Cisplatin-Unverträglichkeit nur für Patienten infrage kommt, deren Tumore mindestens 5 % PD-L1 exprimieren.

Abbildung 4.2.2: Anzahl verordneter Packungen Atezolizumab je Monat nach Packungsgrößen (2017 – 2018)



Bei der Analyse der Versichertenstruktur fällt auf, dass Atezolizumab im Verhältnis 1:2 häufiger für männliche Versicherte verordnet wurde als für weibliche. Ausgehend von den epidemiologischen Charakteristika der im ausgewerteten Zeitraum zugelassenen Tumorentitäten, NSCLC und UC, ist dieser Effekt nachvollziehbar. Sowohl bei NSCLC als such bei UC sind Männer häufiger betroffen als Frauen. Dieser geschlechterspezifische Unterschied ist beim Harnblasenkarzinom besonders stark ausgeprägt: Männer sind etwa dreimal häufiger betroffen als Frauen. Bei den weiblichen Versicherten fällt der größte Anteil in die Altersgruppen 50 bis 59 (30 %), 60 bis 69 (30 %) und 70 bis 79 (25 %) Jahre. Bei den männlichen Versicherten stellt die Altersgruppe 70 bis 79 Jahre die anteilsmäßig größte Gruppe dar (31 %). Tendenziell steht das in Einklang mit den epidemiologischen Kennziffern: Das mittlere Erkrankungsalter bei NSCLC liegt zwischen 68 und 70 Jahren. An UC erkranken die Menschen in Deutschland im Durchschnitt etwas später, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei über 70 Jahren (RKI, 2016; RKI, 2017).

Abbildung 4.2.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Atezolizumab nach Alter und Geschlecht (2018)



Quellen

Adams S, Diéras V, Barrios CH, Winer EP, Schneeweiss A, Iwata H et al. (2020). Patient-reported outcomes from the phase III IMpassion130 trial of atezolizumab plus nab-paclitaxel in metastatic triple-negative breast cancer. Ann Oncol 31(5): 582-589.

a-t – arznei-telegramm (2019). Arzneimitteldatenbankwww.arznei-telegramm.de, letzter Zugriff: 5.11.2019.

Aydin AM, Woldu SL, Hutchinson RC, Boegemann M, Bagrodia A, Lotan Y et al. (2017). Spotlight on atezolizumab and its potential in the treatment of advanced urothelial bladder cancer. OncoTargets Ther 10: 1487-1502.

Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J et al. (2017). Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 389(10064): 67–76.

Bordoni R, Ciardiello F, Pawel J von, Cortinovis D, Karagiannis T, Ballinger M et al. (2018). Patient-Reported Outcomes in OAK: A Phase III Study of Atezolizumab Versus Docetaxel in Advanced Non-Small-cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer 19(5): 441-449.e4.

ClinicalTrials.gov (2018). A study of atezolizumab compared with chemotherapy in participants with locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer [IMvigor211]: full text view. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02302807, letzter Zugriff: 15.4.2020.

ClinicalTrials.gov (2020). A Study of Atezolizumab and Paclitaxel Versus Placebo and Paclitaxel in Participants With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Triple N.]: full text view. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03125902, letzter Zugriff: 26.4.2020.

EMA – European Medicines Agency (2017). Tecentriq. EPAR. INN-atezolizumab. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecentriq-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 01.04.2020.

EMA – European Medicines Agency (2018a). Assessment Report. IMFINZI, INN-durvalumab. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imfizi-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 30.04.2020.

EMA – European Medicines Agency (2018b). Assessment Report. Keytruda, INN-pembrolizumab. Extension of Indication to include 1st line treatment of metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0043-epar-assessment-report-variation_en.pdf, letzter Zugriff: 30.04.2020.

EMA – European Medicines Agency (2018c). Tecentriq. EPAR. Varation. INN-atezolizumab. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0010-epar-assessment-report-variation_en.pdf, letzter Zugriff: 01.04.2020.

EMA – European Medicines Agency (2019a). Assessment Report. Tecentriq, INN-atezolizumab. Extension of indication to include in combination with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin the first-line treatment of adult patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0007-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf, letzter Zugriff: 19.04.2020.

EMA – European Medicines Agency (2019b). Assessment Report. Tecentriq; INN-atezolizumab. Extension of indication to include Tecentriq, in combination with nab-paclitaxel and carboplatin, indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) who do not have EGFR mutant or ALK-positive NSCLC. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf, letzter Zugriff: 19.04.2020.

EMA – European Medicines Agency (2019c). Assessment Report. Tecentriq; INN-atezolizumab. Extension of indication to include Tecentriq, in combination with nab-paclitaxel indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-x-0017-epar-assessment-report-extension_en.pdf, letzter Zugriff: 26.04.2020.

EMA – European Medicines Agency (2019d). Assessment Report. Tecentriq; INN-atezolizumab. Extension of Indication to include, in combination with carboplatin and etoposide, first-line treatment of adult patients with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC) for tecentriq. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf, letzter Zugriff: 26.04.2020.

Emens LA,Loi S,Rugo HS,Schneeweiss A,Diéras V, Iwata H , et al. (2018). San Antonio Breast Cancer Symposium®December 4-8, 2018IMpassion130: Efficacy in immune biomarker subgroups from the global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab + nab-paclitaxel in patients with treatment-naive, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. https://rvmais.iweventos.com.br/upload/cartas/files/17h15%20-%2017h25%20-%20Jorge%20Leal.pdf, letzter Zugriff: 26.04.2020.

Fachinformation Tecentriq® (2019a). Fachinformation Tecentriq® 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: September 2019. https://www.fachinfo.de/suche/fi/021700, letzter Zugriff: 01.04.2020.

Fachinformation Tecentriq® (2019b). Fachinformation Tecentriq® 840 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: September 2019. https://www.fachinfo.de/suche/fi/022600, letzter Zugriff: 01.04.2020.

Fehrenbacher L, Pawel J von, Park K, Rittmeyer A, Gandara DR, Ponce Aix S et al. (2018a). Supplementary Information for: Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Journal of thoracic oncology 13(8): 1156-1170.

Fehrenbacher L, Pawel J von, Park K, Rittmeyer A, Gandara DR, Ponce Aix S et al. (2018b). Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Journal of thoracic oncology 13 (8): 1156-1170.

Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J et al. (2016). Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet 387(10030): 1837-46.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W.-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer: 53-148.G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018a). 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 – Atezolizumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3255/2018-03-16_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-313_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 14.04.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018b). 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 – Atezolizumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4876/2018-03-16_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-313_TrG.pdf, letzter Zugriff: 15.04.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018c). 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 – Atezolizumab (Urothelkarzinom). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4877/2018-03-16_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-314_TrG.pdf, letzter Zugriff: 15.04.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2019). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesaus-schusses über eine Änderung derArzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5787/2019-06-20_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-419_TrG.pdf, letzter Zugriff: 01.04.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2020a). Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses Wirkstoff Atezolizumab (D-473). Wortprotokoll. https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-494/2020-02-10_Wortprotokoll_Atezolizumab_D-473.pdf, letzter Zugriff: 21.04.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2020b). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6472/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-486_TrG.pdf, letzter Zugriff: 19.04.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2020c). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6477/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_nAWG_D-473_TrG.pdf, letzter Zugriff: 19.04.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2020d). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes, kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6475/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_nAWG_D-491_TrG.pdf, letzter Zugriff: 21.04.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2020e). Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6471/2020-04-02_AM-RL_XII_Atezolizumab_D-470_TrG.pdf, letzter Zugriff: 21.04.2020.

Grande E, Galsky M, Arranz Arija JA ,Santis M de, Davis ID, Giorgi UFF de et al. (2019). IMvigor130: Efficacy and safety from a phase III study of atezolizumab (atezo) as monotherapy or combined with platinum-based chemotherapy (PBC) vs placebo + PBC in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC). Ann Oncol 30(5): v888-v889.

Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ et al. (2018). First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 79(23): 2220-2229.

IQWIG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017). IQWiG-Berichte – Nr. 575 Atezolizumab (Urothelkarzinom nach Chemotherapie) –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB. Version 1.0. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2123/2017-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab-D-314-nach-Chemotherapie.pdf, letzter Zugriff: 21.04.2020.

IQWIG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen(2020). IQWiG -Berichte – Nr. 859 Atezolizumab (NSCLC, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3343/2020-04-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-486.pdf, letzter Zugriff: 21.04.2020.

Lauer-Fischer (2020).WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online, Stand der Information: 15. Februar 2020.https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe, letzter Zugriff: 30.04.2020.

Leitlinienprogramm Okologie (2018). S3-LeitliniePrävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des LungenkarzinomsLangversion 1.0–Februar2018AWMF-Registernummer: 020/007OL. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_l_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf, letzter Zugriff: 4. April 2020.

Leitlinienprogramm Okologie (2020a). Interdisziplinäre S3-Leitliniefür die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des MammakarzinomsLangversion 4.3–Februar2020AWMF-Registernummer: 032-045OL. https://www.leitlinienprogramm-onkolo-gie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.3/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.3.pdf, letzter Zugriff: 4. April 2020.

Leitlinienprogramm Okologie (2020b). S3-Leitlinie Früherkennung,Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Langversion2.0–März2020AWMF-Registernummer: 032/038OL. https://www.leitlinienprogramm-onkolo-gie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf, letzter Zugriff: 4. April 2020.

Mansfield AS, Każarnowicz A, Karaseva N, Sánchez A,Boer R de, Andric Z et al. (2020). Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133): a randomized phase I/III trial. Ann Oncol 31(2): 310-317.

Mountzios G,Calles A, Addeo A (2018). Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. Letter. 378 24.

NICE – National Institute fpr Health and Care Excellence (2020). Nice Pathways. Managing advanced breast cancer. https://pathways.nice.org.uk/pathways/advanced-breast-cancer, letzter Zugriff: 01.7.2020.

Ohaegbulam KC, Assal A, Lazar-Molnar E, Yao Y, Zang X (2015). Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway. Trends Mol Med 21(1): 24-33.

Onkopedia (2019). Leitlinien. Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC). Stand der Information September 2019. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc/@@guideline/html/index.html#ID0ECXAG, letzter Zugriff: 4. April 2020.

Prescrire Int. (2019). Atezolizumab and metastatic or inoberable lung cancer. Prescrire Int. 38 (417): 503-504.

Powles T,Durán I,van der Heijden MS,Loriot Y,Vogelzang NJ, Giorgi U de , et al. (2018). Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. The Lancet 391 10122.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2019). Neue Arzneistoffe, Atezolizumab (Tencentriq®). https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/atezolizumabtecentriqr862017/, letzter Zugriff: 5.11.2019.

Reck M, Liu SV, Mansfield AS, Mok TSK, Scherpereel A, Reinmuth N et al. (2019). IMpower133: Updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). Ann Oncol 30(5): v710-v717.

Rittmeyer A,Barlesi F,Waterkamp D,Park K,Ciardiello F, Pawel J von , et al. (2017). Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet 389 10066.

Sandler A,Gray R,Perry MC,Brahmer J,Schiller JH, Dowlati A , et al. (2006). Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. NEJM 355(24): 2542-2550.

Santis M de, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P et al. (2012). Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J clin oncol 30(2):191-9.

Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H et al. (2018). Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. New Engl J Med 379(22): 2108-2121.

Schmid P ,Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H et al. (2020). Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 21(1): 44-59.

Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N et al. (2018a). Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med 378(24): 2288-2301.

Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi FJ, Stroyakovskiy D, Nogami N et al. (2018b). Overall survival (OS) analysis of IMpower150, a randomized Ph 3 study of atezolizumab (atezo) + chemotherapy (chemo) ± bevacizumab (bev) vs chemo + bev in 1L nonsquamous (NSQ) NSCLC. J Clin Oncol 36(15): 9002.

Sternberg CN, Loriot Y, James N, Choy E, Castellano D, Lopez-Rios F et al. (2019). Primary Results from SAUL, a Multinational Single-arm Safety Study of Atezolizumab Therapy for Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Nonurothelial Carcinoma of the Urinary Tract. Eur Urol 76 (1): 73-81.

Van der Heijden MS, Loriot Y, Duran I, Ravaud A, Retz MM, Vogelzang NJ et al. (2019). Atezolizumab (atezo) vs chemotherapy (chemo) in patients (pts) with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): a long-term overall survival (OS) and safety update from the Phase III IMvigor211 study. Annals of Oncology 30(5): v365-v366.

Waks AG, Winer, EP (2019). Breast Cancer Treatment. JAMA 321(3): 316.

West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ et al. (2019). Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 20(7): 924-937.

Zhao Y, Lee CK, Lin C-H, Gassen RB, Xu X, Huang Z et al. (2019). PD-L1:CD80 Cis-Heterodimer Triggers the Co-stimulatory Receptor CD28 While Repressing the Inhibitory PD-1 and CTLA-4 Pathways. Immunity 51(6): 1059-1073.e9.

4.3 Avelumab

Handelsname: Bavencio®	**Pharmazeutischer Unternehmer:**
Indikation: Merkelzellkarzinom, Nierenzellkarzinom	**Merck Serono**
ATC-Code: L01XC31	**Markteinführung: Oktober 2017**
Darreichungsform: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	**DDD: 50 mg** **C, ▼**

Bewertung

Bavencio® wurde im September 2017 zentralisiert in Europa zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (mMCC) (EMA, 2017). Die *Orphan-Designation* für Avelumab wurde bereits 2015 durch die Europäische Kommission zur Behandlung des mMCC erteilt (EU/3/15/1590) (EMA, 2017). Als im Jahr 2019 eine Indikationserweiterung zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in Kombination mit Axitinib erfolgte, wurde die *Orphan-Designation* auf Antrag des Zulassungsinhabers zurückgenommen (EC, 2019), da aufgrund der europäischen Verordnung ((EG) Nr. 141/2000) für *Orphan*-Arzneimittel die Kombination einer Indikation für ein seltenes Leiden mit der Indikation für andere Leiden bei einem und demselben Arzneimittel nicht zulässig ist.

Für Avelumab erfolgte eine beschleunigte Zulassung durch die amerikanische FDA und eine sog. bedingte Zulassung *(Conditional Marketing Authorisation,* CMA) durch die EMA, die auf der Grundlage von weniger umfangreichen Daten erteilt wird, als normalerweise für eine Zulassung erforderlich sind. Hier wurde sie erteilt, weil Avelumab zur Behandlung einer seltenen und lebensbedrohlichen Krankheit bestimmt ist und das Nutzen-Risiko-Verhältnis als positiv eingestuft wurde. Aufgrund der geringen Patientenzahlen wurde die Einreichung weiterer Daten aus dem noch laufenden Teil B der Zulassungsstudie bis Januar 2020 beauflagt (EMA, 2017).

Im September 2019 erfolgte die Zulassungserweiterung für Avelumab als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (*Renal Cell Carcinoma*, RCC) in Kombination mit Axitinib (EMA, 2019). Die bedingte Zulassung ist noch nicht in eine reguläre Marktzulassung (*Full Marketing Authorisation*) umgewandelt worden (EC, 2019).

Die Markteinführung von Avelumab in Deutschland erfolgte im Oktober 2017 (Lauer-Taxe, 2020). Das Arzneimittel ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verfügbar und wird vor der Applikation rekonstituiert. Avelumab wird in

einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht als einstündige intravenöse Infusion alle zwei Wochen appliziert (FI Bavencio®, 2019).

Avelumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der sich gegen den immunmodulatorischen Zelloberflächen-Liganden des *Programmed-Death-1*-Rezeptors (PD-L1) richtet. Die physiologische Aufgabe des PD-1-Signalweges ist, eine dauerhafte T-Zell-Aktivierung und damit überschießende Immunreaktionen zu unterbinden. Der PD-1-Rezeptor fungiert als negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, indem die Bindung an seine Liganden die T-Zell-Proliferation und die Zytokinausschüttung und somit die Immunantwort hemmt. Avelumab bindet an PD-L1 und hemmt die Wechselwirkung zwischen PD-L1 und den Rezeptoren PD-1 und B7.1 (CD80). Dadurch wird die suppressive Wirkung von PD-L1 auf zytotoxische CD8+ T-Zellen aufgehoben und die gegen den Tumor gerichtete T-Zell-Antwort wiederhergestellt. Zudem bindet Avelumab an Fc-Rezeptoren natürlicher Killerzellen und induziert durch Antikörper-vermittelte zelluläre Zytotoxizität eine direkte Tumorzelllyse (Fachinformation Bavencio®, 2019).

Die initiale Zulassung von Avelumab beruhte auf einer zweiteiligen, einarmigen, multizentrischen, offenen, Phase-II-Studie (JAVELIN Merkel 200; NCT02155647, Sponsor: EMD Serono). Eingeschlossen in Teil A der Studie wurden 88 Patienten mit histologisch gesichertem mMCC nach vorangegangener Chemotherapie. Das mediane Alter der Patienten betrug 72,5 Jahre, 35 % der Patienten waren älter als 75 Jahre. 73,9 % der Patienten waren männlich, 92 % kaukasischer Abstammung. 59 % der Patienten hatten zuvor nur eine Behandlung erhalten, 11 % drei oder mehr. 65,9 % der Patienten waren PD-L1-positiv (1 %-Grenzwert) und nur 21,6 % PD-L1-positiv (5 %-Grenzwert) (Kaufman et al., 2016).

Primärer Endpunkt im Teil A der Studie war die Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR). Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. erhoben 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 Avelumab. Die Patienten erhielten Avelumab alle zwei Wochen bis zur Krankheitsprogression oder bis die Behandlung nicht mehr vertragen wurde. Patienten mit radiologisch bestätigter Krankheitsprogression, die nicht mit einer deutlichen Verschlechterung des klinischen Zustands einherging, konnten die Behandlung fortführen (Kaufman et al., 2016).

Die primäre Analyse erfolgte sechs Monate nach dem Einschluss des letzten Patienten, eine weitere war zwölf Monate nach dem Einschluss des letzten Patienten vorgesehen. Zum Zeitpunkt des für die Zulassung vorgelegten Datenschnitts (primäre Analyse) bekamen nur noch 26 (29,5 %) Patienten Avelumab, die restlichen

62 hatten die Studie bereits verlassen. Der primäre Endpunkt ORR wurde von 28 (31,8 %) Patienten erreicht (95 % KI [22,3; 42,6]). Die mediane DOR wurde zu diesem Zeitpunkt noch nicht erreicht (Min: 2,8+ Monate; Max: 17,5+ Monate). Eine Krankheitsprogression trat bei 5 (17,9 %) der Patienten auf. Das mediane PFS betrug 2,7 Monate (95 % KI [1,4; 6,9]), das mediane OS 11,3 Monate (95 % KI [7,5; 14,0]) (Kaufman et al., 2016).

In der Analyse nach zwölf Monaten betrug der primäre Endpunkt ORR 33,0 % (95 % KI [23,3; 43,8]). Die mediane DOR wurde noch nicht erreicht, die längste DOR war 23,3+ Monate bei einem Patienten mit Komplettansprechen. Eine Krankheitsprogression trat bei 8 (27,6 %) Patienten auf. Das mediane PFS betrug 2,7 Monate (95 % KI [1,4; 6,9]), das mediane OS 12,9 Monate (95 % KI [7,5; n.e.]) (Kaufman et al., 2018).

In Teil B wurden Patienten mit histologisch gesichertem mMCC eingeschlossen, die zuvor noch keine systemische Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten hatten. Die vorab spezifizierte Zwischenanalyse für Teil B umfasste 39 Patienten, die mindestens eine Dosis Avelumab erhalten hatten. 29 Patienten davon wiesen eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 13 Wochen zum Zeitpunkt des Datenschnitts auf (Datenschnitt vom 24.03.2017). Von den 39 Patienten waren 30 (77 %) männlich, das mediane Alter betrug 75 Jahre, 33 (85 %) der Patienten waren kaukasischer Abstammung. 31 (79 %) Patienten hatten einen ECOG-PS von 0, während acht (21 %) Patienten einen ECOG-PS von 1 aufwiesen. Die ORR betrug bei diesen Patienten 62,1 % (95 % KI [42,3; 79,3]), wobei für 4 (14 %) Patienten eine komplette Remission und für 14 (48 %) Patienten eine partielle Remission berichtet wurde. Die mediane DOR wurde nicht erreicht und reichte von einer Minimaldauer von 1,2 Monaten bis zu einer Höchstdauer von 8,3 Monaten (D'Angelo et al., 2018).

Nachdem alle Teilnehmer in Teil B eingeschlossen waren, erfolgte eine weitere Zwischenanalyse bei 116 Patienten, die mindestens eine Dosis Avelumab erhalten hatten und eine Nachbeobachtungszeit von mindestens sieben Monaten zum Zeitpunkt des Datenschnitts (14.09.2018) aufwiesen. Von den 116 Patienten waren 81 (70 %) männlich, das mediane Alter betrug 74 Jahre, 75 (65 %) Patienten waren kaukasischer Abstammung. 72 (62 %) Patienten hatten einen ECOG-PS von 0, während 44 (38 %) Patienten einen ECOG-PS von 1 aufwiesen. Die Zwischenanalyse zeigte eine ORR von 39,7 % (95 % KI [30,7; 49,2]) sowie eine mediane DOR von 15,2 Monaten. Das mediane PFS betrug 4,1 Monate (95 % KI [1,4; 6,1]) (Fachinformation Bavencio®, 2019).

Die Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten wurden für die Zulassung ge*pooled* dargestellt unter Berücksichtigung aller 1.738 Patienten, die mindestens eine Dosis

Avelumab gegen solide Tumoren bekommen haben. Die häufigsten UAE waren Müdigkeit (32,4 %), Übelkeit (25,1 %), Diarrhö (18,9 %), infusionsbedingte Reaktionen (17,1 %) und Erbrechen (16,2 %). Schwere UAE vom Grad ≥ 3 CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) traten bei 58 % der Patienten auf, die häufigsten darunter waren Anämie (6,0 %), Dyspnoe (3,9 %) und Abdominalschmerzen (3,0 %). Schwerwiegende UAE (*Serious Adverse Events*) wurden für 44,7 % der Patienten berichtet und waren v. a. immunvermittelte Nebenwirkungen (14,4 %) und infusionsbedingte Reaktionen. Therapieabbrüche aufgrund von UAE wurden für 14 % der Patienten berichtet, fatale UAE für 13,1 % (EMA, 2017).

Für die Indikationserweiterung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RCC als Erstlinientherapie in Kombination mit Axitinib reichte der pU eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studien ein (JAVELIN Renal 101; NCT02684006, Sponsor: Pfizer). Eingeschlossen wurden nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem RCC. Die Aufnahme der Patienten erfolgte unabhängig von prognostischen Risikogruppen oder der PD-L1-Expression des Tumors, die Patienten mussten aber mindestens eine messbare Läsion gemäß *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST, Version 1.1) aufweisen, die zuvor nicht bestrahlt wurde. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem ECOG-PS (0 versus 1) und der Region (USA versus Kanada/Westeuropa versus Rest der Welt) auf Sunitinib 50 mg einmal täglich oral für vier Wochen, gefolgt von zwei behandlungsfreien Wochen (n = 444 Patienten), oder auf Avelumab 10 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion alle zwei Wochen in Kombination mit Axitinib 5 mg zweimal täglich oral (n = 442 Patienten). Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression (verblindete, zentrale Bewertung; *Blinded Independent Central Review* (BICR)) oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wurde (Motzer et al., 2019).

Das mediane Alter der Patienten war 61 Jahre (Spanne: 27 - 88), 38,4 % der Patienten waren 65 Jahre oder älter, 74,5 % waren männlich, 75,2 % waren kaukasischer Abstammung. Der ECOG-PS war 0 (63,2 %) oder 1 (36,6 %). 21,4 % der Patienten wiesen ein günstiges Risikoprofil gemäß der Klassifizierung nach *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC) auf, 61,7 % ein intermediäres und 16,1 % ein ungünstiges Risikoprofil. Gemäß der Einteilung des *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) wiesen 22,1 % der Patienten ein günstiges Risikoprofil, 65,1 % ein intermediäres und 10,7 % ein ungünstiges Risikoprofil auf (Motzer et al., 2019).

Der primäre Endpunkt war das PFS (beurteilt durch BICR) und das OS bei Patienten mit fortgeschrittenem RCC, die eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufwiesen. Als sekundäre Endpunkte wurden das PFS (beurteilt durch BICR) und OS unabhängig von der

PD-L1-Expression erhoben. Der PD-L1-Status wurde immunhistochemisch bestimmt. Zusätzliche sekundäre Endpunkte waren u. a. das ORR, die Zeit bis zum Ansprechen (*Time to Response*, TTR) und die Ansprechdauer (DOR) (Motzer et al., 2019).

Zum Zeitpunkt des für die Zulassung eingereichten Datenschnitts (28.01.2019) waren die Daten zum OS mit 27 % Todesfällen bei einer medianen Nachbeobachtung von 19 Monaten unreif. Die beobachtete *Hazard Ratio* (HR) für das OS betrug 0,80 (95 % KI [0,62; 1,03]; p = 0,039) für Avelumab in Kombination mit Axitinib versus Sunitinib unabhängig von der PD-L1-Expression. Das PFS betrug unabhängig von der PD-L1-Expression der Patienten 13,3 Monate im Avelumab-Arm und 8,0 Monaten im Sunitinib-Arm (HR 0,69 (95 % KI [0,57; 0,83]); p = < 0,0001). Für PD-L1-positive Patienten betrug die PFS 13,8 versus 7,0 Monate (HR 0,49 (95 % KI [0,49; 0,78]); p = < 0,0001), für PD-L1-negative Patienten 12,5 versus 8,7 Monate (HR 0,87 (95 % KI [0,62; 1,22]) (Motzer et al., 2019).

Die EMA begründete die Empfehlung zur Zulassung mit der statistisch signifikanten Verlängerung der PFS bei den PD-L1-positiven Patienten, für PD-L1-negative Patienten bestünde zumindest ein Trend, dass das PFS unter Avelumab + Axitinib länger als unter Sunitinib sei. Zudem unterstützten die Ergebnisse für das ORR die Wirksamkeit, auch wenn die Daten zum Endpunkt OS noch unreif seien (EMA, 2019).

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 Diarrhö, Hypertonie, Fatigue, Übelkeit, Hand-Fuß-Syndrom, Dysphonie, verminderter Appetit, Hypothyreose, Kopfschmerzen, Schwindel, Husten, Dyspnoe, Arthralgie, Rückenschmerzen und Gewichtsreduktion. Schwere UAE (Grad 3–4 CTCAE) traten in beiden Studienarmen gleich häufig auf: 71,2 % unter Avelumab + Axitinib versus 71,5 % unter Sunitinib. Ein Therapieabbruch aufgrund von UAE wurde für 7,6 % der Patienten unter Avelumab + Axitinib und 13,4 % der Patienten unter Sunitinib berichtet. Fatale UAE (Grad 5 CTCAE) wurden für drei Patienten (0,7 %) unter Avelumab + Axitinib (plötzlicher Tod, Myokarditis, nekrotisierende Pankreatitis) und einen Patienten (0,2 %) im Sunitinib-Arm (Darmperforation) berichtet (Motzer et al., 2019).

Von den 434 Patienten, die Avelumab + Axitinib erhielten, bekamen 166 Patienten (38,2 %) UAE, die gemäß einer vorgegebenen Definition als immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (*Immune-Related Adverse Events*, irAE) eingestuft wurden. Die häufigsten irAE waren immunvermittelte Schilddrüsenerkrankungen, die

bei 107 Patienten (24,7 %) unter Avelumab + Axitinib beobachtet wurden. 39 Patienten (9,0 %) hatten schwere irAE vom Grad 3 – 4 CTCAE.

Die initiale Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Avelumab in der Indikation mMCC erfolgte im Januar 2018. Durch die Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel galt der **Zusatznutzen** automatisch als **belegt**. Am 16. März 2018 beschloss der G-BA, dass das Ausmaß des Zusatznutzens **nicht quantifizierbar** ist. Die Entscheidung erfolgte auf Basis der Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 (G-BA, 2018).

Der G-BA unterteilte die Nutzenbewertung in zwei Fragestellungen: Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium und Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium. Für die Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung wurden die Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (OS), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der nicht kontrollierten Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) berücksichtigt. Für die Patienten nach mindestens einer Chemotherapie wurden die Ergebnisse zu diesen Endpunktkategorien aus Teil A der Studie berücksichtigt. Aufgrund des einarmigen Designs dieser Studie reichte der pU die Studie Obs001 Part A und Part B ein, um anhand retrospektiver Daten aus dieser Beobachtungsstudie einen indirekten Vergleich vorzunehmen. Dafür wurden als historische Kontrolle Patientendaten aus dem *US Oncology Network* herangezogen (Obs001 Part A). Als historische Kontrolle für Patienten mit einem Progress nach mindestens einer Chemotherapie wurden Daten des deutschsprachigen MCC-Registers ausgewertet (Obs001 Part B) (G-BA, 2018).

In einem Vergleich der Ergebnisse zum Tumoransprechen von Chemotherapie-vorbehandelten Patienten zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen dem deutschsprachigen und dem US-amerikanischen Register (z. B. ORR 10,3 % versus 28,6 %). Diese wiesen für den G-BA auf große Unsicherheiten hinsichtlich der Verwertbarkeit der historischen Kontrollen zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens hin. Für das OS ging der G-BA von einer Verzerrung aus. Zudem fehlten weitere Informationen zu den Patientencharakteristika der historischen Kontrollen, um die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und damit des Krankheitsverlaufs sicherzustellen (G-BA, 2018).

Die vom pU vorgelegten historischen Daten für einen naiven indirekten Vergleich in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität wurden daher insbesondere aufgrund der unzureichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen als nicht geeignet zum Nachweis des Zusatznutzens eingestuft. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sowie der nicht geeigneten historischen Kontrolle war eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse nicht möglich. Darüber hinaus lag das Ausmaß der beobachteten Effekte nicht in einer Größenordnung, mit der ausge-

schlossen werden kann, dass die Effekte allein auf systematischer Verzerrung oder Zufallsbefunden beruhen. Damit ließ die wenig aussagekräftige Evidenzgrundlage eine valide Bewertung der Ergebnisse nicht zu, sodass aus Sicht des G-BA eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich war (G-BA, 2018).

Die Bewertung von Avelumab in Kombination mit Axitinib als Erstlinientherapie des RCC begann im Dezember 2019. Eine Beschlussfassung wird für Mitte Mai 2020 erwartet (G-BA, 2019). Im April 2020 eröffnete der G-BA zudem ein neues Bewertungsverfahren in der Indikation mMCC aufgrund der Aufhebung des *Orphan Drug*-Status von Bavencio®. Die Beschlussfassung wird im Oktober 2020 erwartet.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
keine abschließende Bewertung möglich, Daten zum OS unreif	G-BA-Beschluss: ZN nicht quantifizierbar	kein Kostenvergleich, da *Orphan*-Arzneimittel zum Zeitpunkt der ersten Bewertung

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	–	–	Judgement Reserved	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten*
zu bewertendes Arzneimittel			
Avelumab	**800 mg alle 2 Wochen**	**26**	**104.584,48 €**

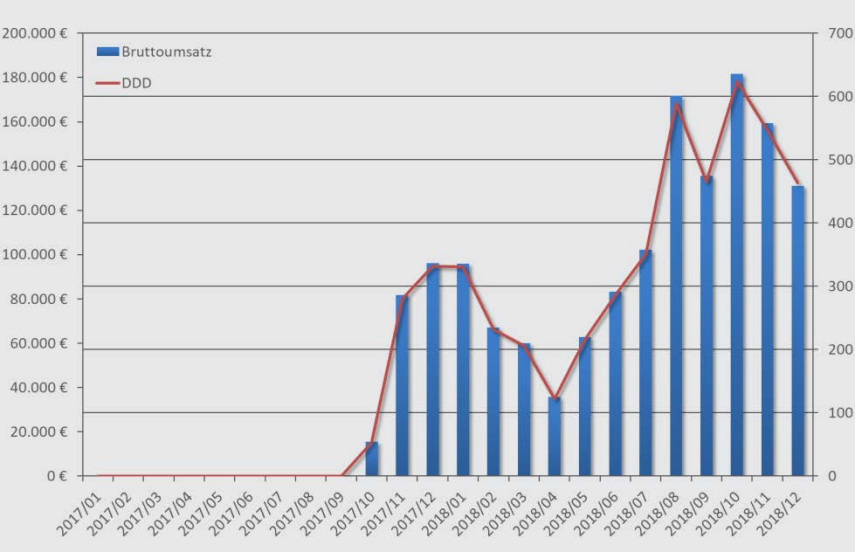
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

Versorgungsanalysen

Nach der Markteinführung von Avelumab im Oktober 2017 erreichte das Verordnungsvolumen bereits im Dezember 2017 ein Niveau von über 300 DDD pro Monat, sodass etwa 20 Patienten mit Avelumab behandelt wurden. Anfang 2018 fiel das Verordnungsvolumen stark ab und erreichte im April 2018 ein Minimum von 122 DDD. Die Beschlussfassung des G-BA im März 2018 und die Zuerkennung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens des *Orphan*-Arzneimittels könnten hierbei das Verordnungsvolumen kurzfristig beeinflusst haben. Danach stieg das Verordnungsvolumen rapide an und erreichte im dritten Quartal 2018 ein Niveau von im Durchschnitt mehr als 500 DDD pro Monat. Es muss zudem aber auch berücksichtig werden, dass sich das zu behandelnde Patientenkollektiv aus einigen wenigen Patienten zusammensetzt, da es sich beim MCC um eine seltene Erkrankung handelt. Insgesamt wurden 2018 gerade mal 27 Patienten mit Avelumab behandelt. Die meisten behandelten Patienten waren über 70 Jahre alt und zu 78 % männlich.

Der Einfluss des Erstattungsbetrages von Bavencio® ab Dezember 2018 ist anhand dieser Daten noch nicht darstellbar. Er dürfte aber nicht allzu groß ausfallen, da die Preisreduktion, die durch die Verhandlung des Erstattungsbetrags erzielt wurde, lediglich 7,4 % beträgt (Lauer-Taxe, 2020). Noch nicht darstellbar ist auch der Einfluss der Indikationserweiterung für Avelumab zur Erstlinientherapie des RCC, die im September 2019 erfolgte. Die Nutzenbewertung in dieser Indikation begann im Dezember 2019, die Beschlussfassung wird für Mitte Mai 2020 erwartet.

Abbildung 4.3.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Avelumab nach Monaten (2017 – 2018)



Wirkstoff und Pharmakologie

Avelumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. Avelumab richtet sich gegen den immunmodulatorischen Zelloberflächen-Liganden des *Programmed-Death-1*-Rezeptors (PD-L1). Die physiologische Aufgabe des PD-1-Signalweges ist es, eine dauerhafte T-Zell-Aktivierung und damit überschießende Immunreaktionen zu unterbinden. Der PD-1-Rezeptor fungiert als negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, indem die Bindung an seine Liganden die T-Zell-Proliferation und die Zytokinausschüttung und somit die Immunantwort hemmt. Avelumab bindet an PD-L1 und hemmt die Wechselwirkung zwischen PD-L1 und den Rezeptoren PD-1 und B7.1 (CD80). Dadurch wird die suppressive Wirkung von PD-L1 auf zytotoxische CD8+ T-Zellen aufgehoben, und die gegen den Tumor gerichtete T-Zell-Antwort wiederhergestellt. Zudem bindet Avelumab an Fc-Rezeptoren natürlicher Killerzellen und induziert durch Antikörper-vermittelte zelluläre Zytotoxizität eine direkte Tumorzelllyse (Fachinformation Bavencio®, 2019).

Zulassung und Präparat

Bavencio® wurde im September 2017 zentralisiert in Europa zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (mMCC) (EMA, 2016). Die *Orphan-Designation* für Avelumab wurde bereits 2015 durch die Europäische Kommission zur Behandlung des mMCC erteilt (EU/3/15/1590) (EMA, 2017). Als im Jahr 2019 eine Indikationserweiterung zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in Kombination mit Axitinib erfolgte, wurde die *Orphan-Designation* auf Antrag des Zulassungsinhabers zurückgenommen (EC, 2019), da aufgrund der europäischen Verordnung ((EG) Nr. 141/2000) für *Orphan*-Arzneimittel die Kombination einer Indikation für ein seltenes Leiden mit der Indikation für andere Leiden bei einem und demselben Arzneimittel nicht zulässig ist.

Für Avelumab erfolgte eine beschleunigte Zulassung durch die amerikanische FDA und eine sogenannte bedingte Zulassung durch die EMA. Eine bedingte Zulassung *(Conditional Marketing Authorisation,* CMA) wird auf der Grundlage von weniger umfangreichen Daten erteilt, als normalerweise für eine Zulassung erforderlich sind. Diese bedingte Zulassung wurde erteilt, weil Avelumab zur Behandlung einer seltenen und lebensbedrohlichen Krankheit bestimmt ist. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis wurde von der EMA als positiv eingestuft, auch für Patienten, die zuvor nicht mit einer Chemotherapie behandelt wurden. Aufgrund der geringen Patientenzahlen wurde die Einreichung weiterer Daten aus dem noch laufenden Teil B der Zulassungsstudie bis Januar 2020 beauflagt (EMA, 2017).

Im September 2019 erfolgte die Zulassungserweiterung für Avelumab als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) in Kombination mit Axitinib (EMA, 2019). Die bedingte Zulassung ist noch nicht in eine reguläre Marktzulassung (*Full Marketing Authorisation, FMA*) umgewandelt worden (EC, 2019).

Die Markteinführung von Avelumab in Deutschland erfolgte im Oktober 2017 (Lauer-Fischer, 2019). Das Arzneimittel ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verfügbar und wird vor der Applikation rekonstituiert. Avelumab wird in einer Dosis von 10 mg/kg als einstündige intravenöse Infusion alle zwei Wochen appliziert in Kombination mit Axitinib in einer Dosis von 5 mg zweimal täglich oral (im Abstand von zwölf Stunden). Die Anwendung erfolgt unabhängig von den Mahlzeiten bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird (Fachinformation Bavencio®, 2019).

Informationen zum Indikationsgebiet

Das MCC ist ein seltener, maligner, primärer Hauttumor mit epithelialer und neuroendokriner Differenzierung. Es gilt als ein Karzinom des höheren Lebensalters, da das mittlere Alter bei Diagnosestellung 70 Jahre beträgt. Bevorzugte Lokalisation ist der Kopf/Halsbereich (50 % der Fälle) bzw. die Extremitäten (30 % der Fälle). Die Inzidenz des MCC nimmt seit den 1990er Jahren zu, vermutlich vor allem aufgrund der verbesserten Datenerhebung. Derzeit beträgt sie etwa 0,2 bis 0,4/ 100.000 Einwohner pro Jahr in Europa, und bis zu 1,6/100.000 Einwohner pro Jahr in Australien. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen (DKG, 2018). Als wichtigste Risikofaktoren gelten die chronische UV-Lichtbelastung und Immunsuppression, angenommen wird zudem eine Assoziation mit einer Polyomavirusinfektion.

Die Prognose des MCC hängt stark vom Stadium der Erkrankung ab; auch starke regionale Unterschiede sind bekannt. Charakteristisch für das MCC sind lokal infiltratives Wachstum und Metastasierung, das lokale Rezidivrisiko liegt bei 25 bis 30 %. 5 bis 12 % der Patienten weisen bereits bei der Erstdiagnose eine Metastasierung auf. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen zwischen 30 und 64 %. Für Primärtumore mit einem Durchmesser < 2 cm liegt sie zwischen 66 und 75 %, für Primärtumore mit einem Durchmesser > 2 cm zwischen 50 und 60 %, für Patienten mit Lymphknotenmetastasen zwischen 42 und 52 %, und für Patienten mit Fernmetastasen zwischen 17 und 18 % (DGHO, 2018; DKG, 2018). Als Standardtherapie gilt die chirurgische Exzision des Primärtumors und befallener Lymphknoten in Kombination mit adjuvanter Bestrahlung. Bei Lymphknoten- oder Fernmetastasen wird zusätzlich eine platinbasierte Chemotherapie (Carboplatin plus Etoposid) eingesetzt (Fricke et al. 2018).

Bösartige Neubildungen der Niere können von verschiedenen Geweben ausgehen, am häufigsten treten dabei die Nierenzellkarzinome (Hypernephrome) mit einem Anteil von über 90 % auf. 2016 traten insgesamt 14.640 Neuerkrankungen auf, Männer waren fast doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die Inzidenz beträgt 15 bis 22/100.000 Einwohner pro Jahr, etwa 5.000 Menschen sterben jährlich in Deutschland daran. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren für Männer und 72 Jahren für Frauen. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 76 % bei Männern und 78 % bei Frauen (RKI, 2017)

Die drei häufigsten histologischen Subtypen von RCC sind das klarzellige (60 bis 80 %), das papilläre (10 bis 15 %) und das chromophobe (5 bis 10 %) RCC. Als wichtigste Risikofaktoren gelten Rauchen, Passivrauchen, Bluthochdruck und Übergewicht. Mangelnde körperliche Aktivität, chronische Niereninsuffizienz und Nierentransplantation begünstigen die Entwicklung eines RCC. Die Prognose des Nieren-

karzinoms ist vergleichsweise günstig, das relative 5-Jahres-Überleben beträgt 76 % für Männer und 77 % für Frauen. Im metastasierten Stadium beträgt das 5-Jahresüberleben allerdings < 10 % (RKI, 2017; AMB, 2009).

Bei mRCC sind verschiedene klinische Risikoscores zur Prognoseeinschätzung bekannt. Am häufigsten werden die Klassifizierung nach *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC) und der *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC)-Risikoscore verwendet (AMB, 2009).

Das Verständnis der molekularen Pathogenese des klarzelligen RCC hat sich seit den 1990er Jahren deutlich verbessert und die Entwicklung zielgerichteter Arzneimittel ermöglicht. Besonders wichtig war die Entdeckung, dass das von-Hippel-Lindau(VHL)-Tumor-Suppressorgen auf Chromosom 3p bei etwa 60 bis 70 % der Patienten mit klarzelligem RCC inaktiviert ist. Dieses Gen spielt eine zentrale Rolle bei der Degradation von Hypoxie-induzierbarem Faktor-alfa (HIF-alfa). HIF-alfa ist ein Transkriptionsfaktor, der unter hypoxischen Bedingungen an der Expression verschiedener Wachstumsfaktoren beteiligt ist wie z. B. *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) und *Transforming Growth Factor-alfa* (TGF-alfa). Die Inaktivierung des VHL-Tumor-Suppressorgens führt zur Überexpression von HIF-alfa und damit auch zur Überexpression dieser Wachstumsfaktoren, die in Tumorzellen und tumorversorgenden Zellen verschiedene intrazelluläre Signalwege aktivieren und schließlich gesteigerte Proliferation, verminderte Apoptose und Neoangiogenese im meist stark vaskularisierten RCC bedingen (AMB, 2009).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die initiale Zulassung von Avelumab bei mMCC beruhte auf einer zweiteiligen, einarmigen, multizentrischen, offenen, Phase-II-Studie (JAVELIN Merkel 200; NCT02155647, Sponsor: EMD Serono) (Kaufman et al., 2016).

Eingeschlossen in Teil A der Studie wurden 88 Patienten mit histologisch gesichertem mMCC nach vorangegangener Chemotherapie. Das mediane Alter der Patienten betrug 72,5 Jahre, 35 % der Patienten waren älter als 75 Jahre. 73,9 % der Patienten waren männlich, 92 % kaukasischer Abstammung. 59 % der Patienten hatten zuvor nur eine Behandlung erhalten, 11 % drei oder mehr. 65,9 % der Patienten waren PD-L1-positiv (1 %-Grenzwert) und nur 21,6 % PD-L1-positiv (5 %-Grenzwert).

Primärer Endpunkt im Teil A war die Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR). Als sekundäre Endpunkte wurden 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 Avelumab erhoben. Die Patienten erhielten Avelumab in einer Dosis von 10 mg/kg alle zwei Wochen bis Krankheitsprogression oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wurde. Patienten mit radiologisch bestätigter Krankheitsprogression, die nicht mit einer deutlichen Verschlechterung des klinischen Zustands einherging, konnten die Behandlung fortführen (Kaufman et al., 2016).

Die primäre Analyse erfolgte sechs Monate nach dem Einschluss des letzten Patienten, eine weitere war zwölf Monate nach dem Einschluss des letzten Patienten vorgesehen. Zum Zeitpunkt des für die Zulassung vorgelegten Datenschnitts (primäre Analyse) bekamen nur noch 26 (29,5 %) Patienten Avelumab, die restlichen 62 hatten die Studie bereits verlassen. Der primäre Endpunkt ORR von 28 (31,8 %) Patienten erreicht (95 % KI [22,3; 42,6]). Die mediane DOR wurde zu diesem Zeitpunkt noch nicht erreicht (Min: 2,8+ Monate; Max: 17,5+ Monate). Eine Krankheitsprogression trat bei 5 (17,9 %) Patienten auf. Das mediane PFS betrug 2,7 Monate (95 % KI [1,4; 6,9]), das mediane OS 11,3 Monaten (95 % KI [7,5; 14,0]) (Kaufman et al., 2016).

In der Analyse zwölf Monate nach dem Einschluss des letzten Patienten betrug der primäre Endpunkt ORR 33,0 % (95 % KI [23,3; 43,8]). Die mediane DOR wurde noch nicht erreicht, die längste Dauer waren 23,3+ Monate bei einem Patienten mit Komplettansprechen. Eine Krankheitsprogression trat bei 8 (27,6 %) Patienten auf. Das mediane PFS betrug 2,7 Monate (95 % KI [1,4; 6,9]), das mediane OS 12,9 Monate (95 % KI [7,5; n. e.]) (Kaufman et al., 2018).

Die Tumorproben wurden hinsichtlich der PD-L1-Expression auf Tumorzellen und auf das Merkelzell-Polyomavirus (MCV) getestet. Die besten ORR zeigte sich bei Patienten mit positiver PD-L1-Expression bei einem *Cut-off* von 5 %, allerdings konnte aufgrund der geringen Patientenzahlen kein Rückschluss auf den klinischen Nutzen von PD-L1 bzw. MCV-Status als prädiktiver Biomarker beim MCC gezogen werden.

In Teil B wurden Patienten mit histologisch gesichertem mMCC eingeschlossen, die zuvor noch keine systemische Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten hatten. Die vorab spezifizierte Zwischenanalyse für Teil B umfasste 39 Patienten, die mindestens eine Dosis Avelumab erhalten hatten, wobei 29 Patienten eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 13 Wochen zum Zeitpunkt des Datenschnitts (Datenschnitt vom 24.03.2017) aufwiesen. Von den 39 Patienten waren 30 (77 %) männlich, das mediane Alter betrug 75 Jahre, 33 (85 %) der Patienten waren kaukasischer Abstammung. 31 (79 %) Patienten hatten einen ECOG-PS von 0, während 8 (21 %) Patienten einen ECOG-PS von 1 aufwiesen. Die ORR betrug

62,1 % (95 % KI [42,3; 79,3]), wobei für 4 (14 %) Patienten eine komplette Remission und für 14 (48 %) Patienten eine partielle Remission berichtet wurde. Die mediane DOR wurde nicht erreicht und reichte von einer Mindestdauer von 1,2 Monaten bis zu einer Höchstdauer von 8,3 Monaten (D'Angelo et al., 2018).

Nach dem Einschluss aller 116 Patienten und einer Nachbeobachtungszeit von mindestens sieben Monaten erfolgte eine Zwischenanalyse mit dem Datenschnitt 14.09.2018, die eine ORR von 39,7 % (95 % KI [30,7; 49,2]) sowie eine mediane DOR von 15,2 Monaten zeigte. Das mediane PFS betrug 4,1 Monate (95 % KI [1,4; 6,1]) und ein geschätztes 6-Monats-PFS nach Kaplan-Meier von 41 % (95 % KI [32; 50]). Von den 116 Patienten waren 81 (70 %) männlich, das mediane Alter betrug 74 Jahre, 75 (65 %) der Patienten waren kaukasischer Abstammung. 72 (62 %) Patienten hatten einen ECOG-PS von 0, während 44 (38 %) Patienten einen ECOG-PS von 1 aufwiesen (Fachinformation Bavencio®, 2019).

Die Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten wurden für die Zulassung ge*pooled* dargestellt unter Berücksichtigung aller 1.738 Patienten, die mindestens eine Dosis Avelumab gegen solide Tumore bekommen haben. Die häufigsten UAE waren Müdigkeit (32,4 %), Übelkeit (25,1 %), Diarrhö (18,9 %), infusionsbedingte Reaktionen (17,1 %) und Erbrechen (16,2 %). Schwere UAE (Grad ≥ 3 CTCAE) traten bei 58 % der Patienten auf, die häufigsten waren Anämie (6,0 %), Dyspnö (3,9 %) und Abdominalschmerzen (3,0 %). Schwerwiegende UAE wurden für 44,7 % der Patienten berichtet und waren v. a. immunvermittelte Nebenwirkungen (14,4 %) und infusionsbedingte Reaktionen. Infusionsbedingte Reaktionen traten bei 25,3 % der Patienten auf, und zu 98,6 % zum ersten Mal während der ersten vier Infusionen, wobei die Reaktionen nur in 2,7 % der Fälle schwer waren (Grad ≥ 3 CTCAE). Bei den übrigen 1,4 % der Patienten, die infusionsbedingte Reaktionen hatten, traten diese nach den ersten vier Infusionen auf, wobei alle Reaktionen nicht schwer waren (Grad 1 oder 2 CTCAE). Therapieabbrüche aufgrund von UAE wurden für 14 % der Patienten berichtet, fatale UAE für 13,1 % (EMA, 2017).

Für die Indikationserweiterung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RCC als Erstlinientherapie in Kombination mit Axitinib reichte der pU eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie ein (JAVELIN Renal 101; NCT02684006, Sponsor: Pfizer). Eingeschlossen wurden nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem RCC. Die Aufnahme der Patienten erfolgte unabhängig von prognostischen Risikogruppen oder der PD-L1-Expression des Tumors, die Patienten mussten aber mindestens eine messbare Läsion gemäß *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST, Version 1.1) aufweisen, die zuvor nicht bestrahlt wurde. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem ECOG-PS (0 vs. 1) und der Region (USA vs.

Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt) auf Sunitinib 50 mg einmal täglich oral für vier Wochen, gefolgt von zwei behandlungsfreien Wochen (n = 444 Patienten), oder auf Avelumab 10 mg/kg als intravenöse Infusion alle zwei Wochen in Kombination mit Axitinib 5 mg zweimal täglich oral (n = 442 Patienten). Patienten, die zwei Wochen lang Axitinib 5 mg zweimal täglich ohne Axitinib-bedingte schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 2 CTCAE) vertrugen, konnten die Dosis auf 7 mg und anschließend auf 10 mg zweimal täglich steigern. Zur Behandlung von Unverträglichkeiten konnte die Gabe von Axitinib unterbrochen oder auf 3 mg zweimal täglich und anschließend auf 2 mg zweimal täglich gesenkt werden. Die Behandlung erfolgte bis Krankheitsprogression (verblindete, zentrale Bewertung; *Blinded Independent Central Review*, BICR) oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wurde (Motzer et al., 2019).

Das mediane Alter der Patienten war 61 Jahre (Spanne: 27 bis 88), 38,4 % der Patienten waren 65 Jahre oder älter, 74,5 % waren männlich, 75,2 % waren kaukasischer Abstammung. Der ECOG-Performance-Status war 0 (63,2 %) oder 1 (36,6 %). 21,4 % der Patienten wiesen ein günstiges Risikoprofil gemäß der Klassifizierung nach IMDC auf, 61,7 % ein intermediäres und 16,1 % ein ungünstiges Risikoprofil. Gemäß der Einteilung des MSKCC wiesen 22,1 % der Patienten ein günstiges Risikoprofil, 65,1 % ein intermediäres und 10,7 % ein ungünstiges Risikoprofil auf (Motzer et al., 2019).

Der primäre Endpunkt war das PFS (beurteilt anhand BICR) und das OS bei Patienten mit fortgeschrittenem RCC, die eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufwiesen. Als sekundäre Endpunkte wurde das PFS (beurteilt anhand BICR) und OS unabhängig von der PD-L1-Expression erhoben. Der PD-L1-Status wurde immunhistochemisch bestimmt. Zusätzliche sekundäre Endpunkte waren u. a. das ORR, Zeit bis zum Ansprechen (TTR) und Ansprechdauer (DOR) (Motzer et al., 2019).

Zum Zeitpunkt des für die Zulassung eingereichten Datenschnitts (28. 01.2019) waren die Daten zum OS mit 27 % Todesfällen bei einer medianen Nachbeobachtung von 19 Monaten unreif. Die beobachtete *Hazard Ratio* (HR) für das OS betrug 0,80 (95 % KI [0,62; 1,03]; p = 0,039) für Avelumab plus Axitinib vs. Sunitinib unabhängig von der PD-L1-Expression. Das PFS betrug unabhängig von der PD-L1-Expression der Patienten 13,3 Monate im Avelumab-Arm und 8,0 Monaten im Sunitinib-Arm (HR 0,69 (95 % KI [0,57; 0,83]; p = < 0,0001). Für PD-L1-positive Patienten betrug die PFS 13,8 vs. 7,0 Monate (HR 0,49 (95 % KI [0,49; 0,78]; p = < 0,0001), für PD-L1-negative Patienten 12,5 vs. 8,7 Monate (HR 0,87 (95 % KI [0,62; 1,22]). Die ORR betrug 52,5 % (95 % KI [47,7; 57,2]) im Avelumab-Arm vs. 27,3 % (95 % KI [23,2; 31,6]) im Sunitinib-Arm, die mediane DOR 18,5 Monate im Avelumab-Arm und war im Sunitinib-Arm noch nicht erreicht (Motzer et al., 2019).

Die EMA begründete die Empfehlung zur Zulassung mit der statistisch signifikanten Verlängerung der PFS bei den PD-L1-positiven Patienten, für PD-L1-negative Patienten bestünde zumindest ein Trend, dass die PFS unter Avelumab plus Axitinib länger als unter Sunitinib sei. Zudem unterstützten die Ergebnisse für das ORR die Wirksamkeit, auch wenn die Daten zum Endpunkt OS noch unreif seien (EMA, 2019).

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 Diarrhö, Hypertonie, Fatigue, Übelkeit, Hand-Fuß-Syndrom, Dysphonie, verminderter Appetit, Hypothyreose, Kopfschmerzen, Schwindel, Husten, Dyspnö, Arthralgie, Rückenschmerzen und Gewichtsreduktion. Schwere UAE vom Grad 3 – 4 CTCAE traten in beiden Studienarmen gleich häufig auf: 71,2 % unter Avelumab plus Axitinib vs. 71,5 % unter Sunitinib. Ein Therapieabbruch aufgrund von UAE wurde für 7,6 % der Patienten unter Avelumab + Axitinib und 13,4 % der Patienten unter Sunitinib berichtet. Fatale UAE (Grad 5 CTCAE) wurden für drei Patienten (0,7 %) unter Avelumab plus Axitinib (plötzlicher Tod, Myokarditis, nekrotisierende Pankreatitis) und einen Patienten (0,2 %) im Sunitinib-Arm (Darmperforation) berichtet (Motzer et al., 2019).

Von den 434 Patienten, die Avelumab plus Axitinib erhielten, bekamen 166 Patienten (38,2 %) UAE, die gemäß einer vorgegebenen Definition als immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (*Immune-Related Adverse Events*, irAE) eingestuft wurden. Die häufigsten irAE waren immunvermittelte Schilddrüsenerkrankungen, die bei 107 Patienten (24,7 %) unter Avelumab plus Axitinib beobachtet wurden. 39 Patienten (9,0 %) hatten schwere irAE vom Grad 3 – 4 CTCAE.

Leitlinienempfehlungen

MCC

In der aktuellen konsentierten Leitlinie der *European Dermatology Forum* (EDF), *European Association of Dermato-Oncology* (EADO) und *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) zur Diagnostik und Behandlung des MCC aus dem Jahr 2015 ist Avelumab nicht berücksichtigt (Lebbe et al., 2015).

In der amerikanischen Leitlinie des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN Guidelines) ist Avelumab zur Behandlung des MCC als präferiertes Mittel der Wahl bei einem nicht lokoregionalem Befall aufgeführt (Version 1. 2018; Bichakjian et al., 2018).

Das britische *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) hat im April 2018 evidenzbasierte Empfehlungen zum Einsatz von Avelumab bei MCC herausgegeben. Avelumab wird als Option für die Behandlung des mMCC bei Erwachsenen nur dann empfohlen, wenn sie eine oder mehrere Chemotherapielinien für die metastasierende Erkrankung erhalten haben (NICE, 2018).

Die aktuelle deutsche S2k-Leitlinie „Merkelzellkarzinom (MZK, MCC, neuroendokrines Karzinom der Haut) - Update 2018“ aus dem Jahr 2018 weist darauf hin, dass es zwar für das MCC bisher keine etablierte systemische Therapie gibt, für die in einer prospektiv-randomisierten Studie eine Verbesserung des PFS oder des OS demonstriert werden konnte. Trotzdem erscheine eine Immuntherapie mittels PD-1/PD-L1-Blockade einer Chemotherapie sowohl in der Toxizität als auch in der Dauer des Ansprechens überlegen. Im Falle einer Fernmetastasierung oder einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung, die nicht durch operative oder strahlentherapeutische Interventionen kontrolliert werden kann, solle daher die Indikation zur Immuntherapie mittels PD-1/PD-L1-Blockade mit z. B. Avelumab geprüft werden (DKG, 2018).

RCC

In der aktuellen Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (*European Society for Medical Oncology*, ESMO) zur Behandlung des fortgeschrittenen RCC ist Avelumab nicht berücksichtigt (Escudier et al., 2019).

In der amerikanischen Leitlinie des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN Guidelines) ist Avelumab in Kombination mit Axitinib als Mittel der ferneren Wahl zur *First-line*-Behandlung von metastasiertem RCC bei Patienten mit hohem Risiko (nach IMDC-Kriterien) aufgenommen worden. Auch bei vorbehandelten Patienten ist die Kombination Mittel der ferneren Wahl (Evidenzkategorie 3) (Motzer et al., 2019).

Das britische *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) erarbeitet derzeit evidenzbasierte Empfehlungen zu Avelumab bei metastasiertem RCC (NICE, 2020).

Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie aus dem Jahr 2017 berücksichtigt Avelumab nicht (Leitlinienprogramm Onkologie, 2017). Die Leitlinie „Nierenzellkarzinom (Hypernephrom)“ der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie aus März 2019 berücksichtigt Avelumab nicht (DGHO, 2019).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Die initiale Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Avelumab in der Indikation MCC erfolgte im Januar 2018. Durch die Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel galt der **Zusatznutzen** automatisch als **belegt**. Am 16. März 2018 beschloss der G-BA, dass das Ausmaß des Zusatznutzens **nicht quantifizierbar** ist. Die Entscheidung erfolgte auf Basis der Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200. Aufgrund des einarmigen Designs dieser Studie reichte der pU die Studie Obs001 Part A und Part B ein, um anhand retrospektiver Daten aus dieser Beobachtungsstudie einen indirekten Vergleich vorzunehmen.

Der G-BA unterteilte die Nutzenbewertung in zwei Fragestellungen: Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium und Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium. Für die Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung wurden die Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (OS), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der nicht kontrollierten Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) berücksichtigt. Für die Patienten nach mindestens einer Chemotherapie wurden die Ergebnisse zu diesen Endpunktkategorien aus dem Teil A der Studie berücksichtigt. Der pU zog als historische Kontrolle Patientendaten aus dem *US Oncology Network* heran (Obs001 Part A). Als historische Kontrolle für Patienten mit einem Progress nach mindestens einer Chemotherapie wurden Daten des deutschsprachigen MCC-Registers ausgewertet (Obs001 Part B) (G-BA, 2018).

In einem Vergleich der Ergebnisse zum Tumoransprechen von Chemotherapie-vorbehandelten Patienten zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen dem deutschsprachigen und dem US-amerikanischen Register (z. B. ORR: 10,3 % vs. 28,6 %). Diese wiesen für den G-BA auf große Unsicherheiten hinsichtlich der Verwertbarkeit der historischen Kontrollen zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens hin. Des Weiteren war insbesondere die Vergleichbarkeit zwischen den Studienpopulationen in Bezug auf den Gesundheitszustand und die geschätzte Lebenserwartung nicht gegeben. Im Teil B der Studie JAVELIN wiesen 70 % der Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung einen *ECOG-Performance Status* von 0 auf, wohingegen dies lediglich bei 22 % der Patienten des US-amerikanischen Registers der Fall war. Weiterhin lagen keine Informationen zum *ECOG-Performance Status* der Patienten aus dem deutschsprachigen MCC-Register vor. Aufgrund der Relevanz des Gesundheitszustands (und der damit einhergehenden Lebenserwartung) für das OS, ging der G-BA von einer Verzerrung des Endpunktes OS aus. Zudem fehlten weitere Informationen zu den Patientencharakteristika der historischen Kontrollen, um die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und damit des Krankheitsverlaufs sicherzustellen, wie z. B. das Ausmaß der Metastasierung, die bisherige Krankheitsdauer, die Zeit seit der Diag-

nose des metastasierten Stadiums, das Vorhandensein tumorinfiltrierender Lymphozyten und vorangegangene Therapien (G-BA, 2018).

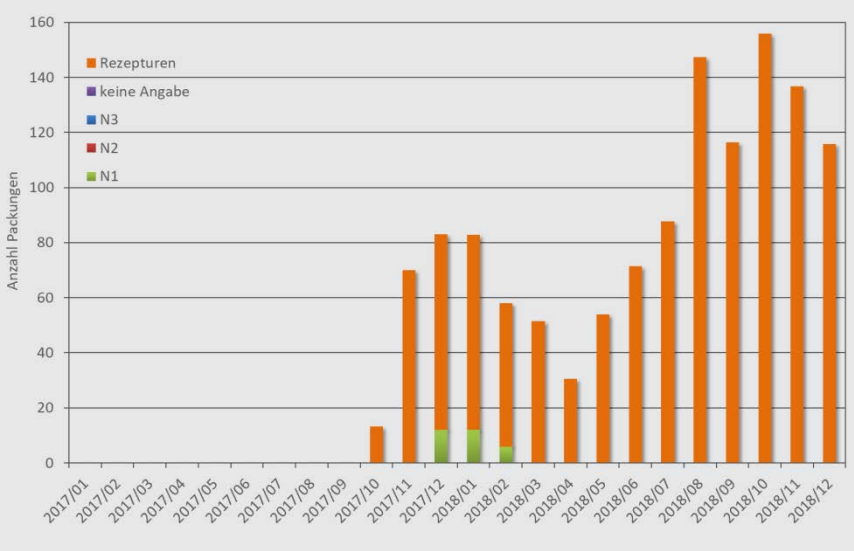
Die vom pU vorgelegten historischen Daten für einen naiven indirekten Vergleich in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität wurden daher insbesondere aufgrund der unzureichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen als nicht geeignet zum Nachweis des Zusatznutzens eingestuft. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sowie der nicht geeigneten historischen Kontrolle war eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse nicht möglich. Darüber hinaus lag das Ausmaß der beobachteten Effekte nicht in einer Größenordnung, mit der ausgeschlossen werden kann, dass die Effekte allein auf systematischer Verzerrung oder Zufallsbefunden beruhen, sodass der G-BA die vorgelegten naiven indirekten Vergleiche als nicht geeignet für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Avelumab erachtete. Damit ließ die wenig aussagekräftige Evidenzgrundlage eine valide Bewertung der Ergebnisse nicht zu, sodass aus Sicht des G-BA eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich war (G-BA, 2018).

Die Bewertung von Avelumab in Kombination mit Axitinib als Erstlinientherapie des Nierenzellkarzinoms begann im Dezember 2019. Eine Beschlussfassung wird für Mitte Mai 2020 erwartet (G-BA, 2019). Im April 2020 eröffnete der G-BA zudem ein neues Bewertungsverfahren in der Indikation mMCC aufgrund der Aufhebung des *Orphan Drug*-Status von Bavencio®. Die Beschlussfassung wird im Oktober 2020 erwartet.

Versorgungsanalysen

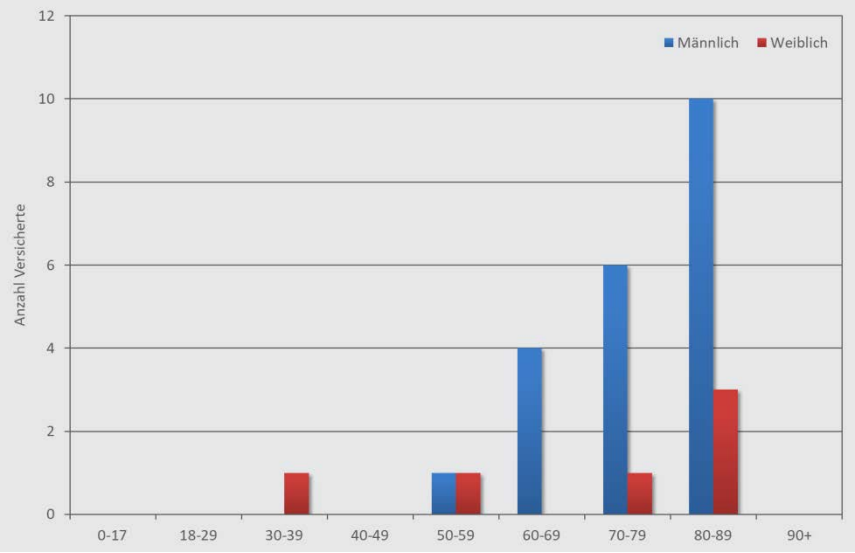
Seit Oktober 2017 werden vorrangig Rezepturen von Avelumab verordnet. Nur von Dezember 2017 bis Februar 2018 wurden wenige N1-Packungen verschrieben. Zunächst stieg die Anzahl der verordneten Rezepturen auf 80 an und sank bis April 2018 auf 30 ab. Anschließend stiegen die Verordnungen an und erreichten im Oktober 2018 mit 155 Rezepturen den Höchststand

Abbildung 4.3.2: Verordnete Packungen Avelumab je Monat nach Packungsgröße (2017 – 2018)



Die Mehrzahl der Versicherten, die Avelumab verordnet bekommen haben, waren männlich und zwischen 80 und 89 Jahre alt. Nur sehr wenige Frauen haben das Mittel verordnet bekommen. Die jüngste Versicherte war zwischen 30 und 39 Jahre alt.

Abbildung 4.3.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Avelumab nach Alter und Geschlecht (2018)



Quellen

AMB – Der Arzneimittelbrief (2009). Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. AMB 43(17).

Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Blitzblau R et al. (2018). Merkel Cell Carcinoma, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology *J Natl Compr Canc Netw 16*(6): 742-774.

D'Angelo SP, Russell J, Lebbé C, Chmielowski B, Gambichler T, Grob J-J et al. (2018). Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. JAMA Oncol 4(9): e180077.

DGHO – Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (2019). Onkopedia Leitlinien: Nierenzellkarzinom (Hypernephrom). Stand der Information: März 2019. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/ nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@guideline/html/index.html#ID0E32AE, letzter Zugriff: 29.02.2020.

DKG – Deutsche Krebsgesellschaft (2018). S2k - Leitlinie - Merkelzellkarzinom (MZK, MCC, neuroendokrines Karzinom der Haut) – Update 2018. Stand der Information: Dezember 2018. Registernummer 032 – 023. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-023.html, letzter Zugriff 29.02.2020

EC – European Commission (2019). Durchführungsbeschluss der Kommission vom 24.10.2019 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2017)6419(final) erteilten bedingten Zulassung des Humanarzneimittels „Bavencio - Avelumab". Stand der Information: Oktober 2019. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1214.htm, letzter Zugriff: 29.02.2020.

EMA – European Medicines Agency (2017). Assessment report. Bavencio. Stand der Information: Juli 2017. https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/bavencio-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 29.02.2020.

EMA – European Medicines Agency (2019). Assessment report. Bavencio. Stand der Information: September 2019. https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/bavencio-h-c-004338-ii-0009-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf, letzter Zugriff: 29.02.2020.

Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V et al. (2019). Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol 30(5): 706-720.

Fachinformation Bavencio® (2019). Fachinformation Bavencio®. Stand der Information: September 2019. https://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/a/alecensaR-150-mg-hartkapseln/, letzter Zugriff: 29.02.2020.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W.-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer: 53-148.

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 – Avelumab. Stand der Information: März 2018. https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/316/#beschluesse, letzter Zugriff: 29.02.2020

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2019). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avelumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib). Stand der Information: Dezember 2019. https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/508/, letzter Zugriff: 29.02.2020.

Kaufman HL, Russell J, Hamid O et al. (2016). Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol: 17(10): 1374-1385.

Kaufman HL, Russell JS, Hamid O et al. (2018). Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. J Immunother Cancer: 6(1): 7.

Lauer-Fischer (2020). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online, Stand der Information: 15. Februar 2020.https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe, letzter Zugriff: 29.02.2020.

Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, Malvehy J, Del Marmol V, Pehamberger H et al. (2015). European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer 51(16): 2396-2403.

Leitlinienprogramm Onkologie (2017). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Langversion 1.2. Stand der Information: April 2017. AWMF-Registernummer: 043/017-OL. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/043-017OL.html, letzter Zugriff: 29.02.2020.

Motzer RJ, Penkov K, Haanen J et al. (2019). Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med: 380(12): 1103-1115.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2018). Avelumab for treating metastatic Merkel cell carcinoma. https://www.nice.org.uk/guidance/TA517/chapter/1-Recommendations, letzter Zugriff: 29.02.2020.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2020). Avelumab with axitinib for untreated advanced or metastatic renal cell carcinoma. Expected publication date: 08 April 2020. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10459, letzter Zugriff: 29.02.2020.

Prescrire Int. (2019). Drugs in 2018: a brief review. Prescrire Int. 28(203): 105-107.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2017). Neue Arzneistoffe, Avelumab|Bavencio®|86|2017 https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/avelumabbavencior862017/ , letzter Zugriff: 29.02.2020.

4.4 Baricitinib

Handelsname: Olumiant®	**Pharmazeutischer Unternehmer:**
Indikation: Rheumatoide Arthritis	**Lilly**
ATC-Code: L04AA37	**Markteinführung: April 2017**
Darreichungsform: Filmtabletten	**DDD: 4 mg O** ▼

Bewertung

Baricitinib (Olumiant®) wurde im Februar 2017 zentral durch die Europäische Kommission als erster Januskinase-Inhibitor zugelassen. Januskinasen sind Enzyme, die an der Bildung von Zytokinen beteiligt sind. Werden diese Enzyme gehemmt, gehen Entzündungsprozesse zurück.

Das Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden.

Das Präparat steht als Filmtablette mit Dosierungen von 2 mg und 4 mg zur Verfügung. Die empfohlene Dosis liegt bei 4 mg einmal täglich, die unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden kann. Dosisreduktionen werden für Patienten ab 75 Jahren, bei chronischen oder wiederkehrenden Infektionen sowie bei Nierenfunktionsstörungen empfohlen. Für Ärzte und Patienten steht Schulungsmaterial zur Verfügung (EMA, 2017).

Basis der Zulassung waren vier pivotale, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studien, an denen erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis teilnahmen (EMA, 2017).

Die RA-BEGIN-Studie untersuchte den Einsatz von Baricitinib als Erstlinientherapie (Fleischmann et al., 2017). Der pU hat den Antrag auf Zulassung in dieser Indikation jedoch im Laufe des Zulassungsprozesses zurückgezogen (EMA, 2017).

An der Studie RA-BEAM nahmen 1.307 Patienten teil, die zuvor mit Methotrexat behandelt wurden, darauf aber nicht ausreichend angesprochen hatten. Sie wurden im Verhältnis 3:3:2 einer Behandlung mit Placebo (über 24 Wochen), 4 mg Baricitinib einmal täglich oder 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen (beides über 52 Wochen) subkutan zugeteilt. Gleichzeitig wurde die bestehende Therapie inklusive Methotrexat weitergeführt. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten

mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des *American College of Rheumatology* (ACR20) in Woche 12. Getestet wurde zunächst die Überlegenheit von Baricitinib gegenüber Placebo, anschließend auch die Nicht-Unterlegenheit von Baricitinib gegenüber Adalimumab.

Den primären Endpunkt erreichten 40 % mit Placebo und 70 % mit Baricitinib. Damit war Baricitinib Placebo statistisch signifikant überlegen. Mit Adalimumab erreichten 61 % der Patienten den primären Endpunkt, damit war Baricitinib Adalimumab statistisch signifikant nicht unterlegen (Taylor et al., 2017). Die Effekte blieben bis Woche 24 bzw. Woche 52 weitestgehend erhalten (EMA, 2019).

In die Studie RA-BUILD wurden 684 Patienten aufgenommen, die zuvor auf konventionelle, synthetische DMARD nicht angesprochen bzw. diese nicht vertragen hatten und noch nie mit Biologika behandelt worden waren. Sie wurden im Verhältnis 1:1:1 einer Behandlung mit Placebo, Baricitinib 2 mg täglich oder Baricitinib 4 mg täglich über 24 Wochen zugeteilt. Gleichzeitig wurde die bestehende Therapie weitergeführt. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des *American College of Rheumatology* (ACR20) in Woche 12. Getestet wurde zunächst die Überlegenheit von Baricitinib 4 mg gegenüber Placebo, anschließend auch von Baricitinib 2 mg.

Den primären Endpunkt erreichten mit Placebo 39 %, mit Baricitinib 4 mg 62 % und mit Baricitinib 2 mg 66 %. Baricitinib war in beiden Dosierungen Placebo statistisch signifikant überlegen (Dougados et al., 2017). Die Effekte blieben bis Woche 24 weitestgehend erhalten (EMA, 2019).

An der Studie RA-BEACON nahmen 527 Patienten teil, die zuvor auf einen oder mehrere TNFα-Inhibitoren oder andere Biologika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen hatten. Sie wurden im Verhältnis 1:1:1 einer Behandlung mit Placebo, Baricitinib 2 mg oder Baricitinib 4 mg über einen Zeitraum von 24 Wochen zugeteilt. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des ACR20 in Woche 12.

Den primären Endpunkt erreichten mit Placebo 27 %, mit Baricitinib 4 mg 55 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant. Mit Baricitinib 2 mg erreichten 49 % der Behandelten den primären Endpunkt, allerdings wurde für diesen Vergleich kein statistischer Test durchgeführt (Genovese et al., 2016). Die Effekte blieben bis Woche 24 weitestgehend erhalten (EMA, 2019).

In den Zulassungsstudien traten als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse erhöhte Cholesterolwerte, Infektionen in Nase und Rachen sowie Übelkeit auf (EMA, 2017). Da das Risiko für Infektionen insgesamt ansteigt, sollte der Einsatz

von Baricitinib bei Patienten mit aktiven, chronischen oder wiederkehrenden Infekten sorgfältig abgewogen werden. Die Fachinformation enthält auch Hinweise für den Fall, dass während der Behandlung Infektionen auftreten sowie zu einer möglichen Virusreaktivierung. Bei Patienten, die mit Baricitinib behandelt werden, wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

Da sich während der Behandlung hämatologische Anomalien entwickeln und die Werte für die Lebertransaminasen ansteigen können, empfiehlt die Fachinformation regelmäßige Laborkontrollen. Außerdem kann das Risiko für venöse Thromboembolien zunehmen. Die Sicherheit im Hinblick auf die Entwicklung von malignen Erkrankungen wird derzeit noch in laufenden Studien untersucht (EMA, 2019).

Der Zusatznutzen von Baricitinib wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung getrennt für drei Subgruppen bewertet, für die jeweils unterschiedliche zVT benannt wurden.

Als Subgruppe a) wurden Patienten betrachtet, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem konventionellen synthetischen DMARD angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Als zVT wurden für diese Subgruppe alternative konventionelle synthetische DMARD als Mono- oder Kombinationstherapie gewählt.

Als Subgruppe b) wurden Patienten betrachtet, die zuvor noch keine biologischen DMARD erhalten hatten und für die diese Therapie infrage kommt. Als zVT für diese Subgruppe wurden biologische DMARD (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab Pegol, Golimumab, Abatacept oder Tocilizumab) in Kombination mit Methotrexat herangezogen bzw. je nach Zulassungsstatus auch als Monotherapie bei Unverträglichkeit von Methotrexat.

Als Subgruppe c) wurden Patienten betrachtet, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren biologischen DMARD angesprochen haben oder diese nicht vertrugen. Als zVT wurde ein Wechsel der Therapie mit biologischen DMARD (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab Pegol, Golimumab, Abatacept oder Tocilizumab) in Kombination mit Methotrexat oder je nach Zulassungsstatus in Monotherapie bei Methotrexat-Unverträglichkeit oder bei schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab herangezogen.

Der Beschluss des G-BA wurde im September 2017 gefasst. Für die Subgruppen a) und c) wurde **kein Zusatznutzen** zuerkannt, da der pU keine entsprechenden Daten vorgelegt hatte. In der Subgruppe b) wurde gegenüber der zVT Adalimumab **kein Zusatznutzen** zuerkannt, da auch hier entsprechende Daten fehlen. Für die Bewertung gegenüber der zVT Adalimumab plus Methotrexat zeigten sich für

Baricitinib auf der Basis der Studie JADV Vorteile in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität, die allerdings durch Nachteile bei den unerwünschten Wirkungen aufgehoben wurden. Auf dieser Basis wurde auch für diesen Vergleich **kein Zusatznutzen** zuerkannt. Mit diesem Beschluss folgte der G-BA dem Gutachten des IQWiG (G-BA, 2017).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
weitere *Second-Line*-Therapieoption bei rheumatoider Arthritis	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	Prescrire	PZ
A/C	Mittel der letzten Reserve	–	Nothing new	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Baricitinib[1]	**4 mg 1x tgl.**	**365**	**15.190,18 €**
oder			
Baricitinib	**s.o.**	**s.o.**	**s.o.**
+ Methotrexat[2]	**7,5 — 20 mg 1x wöch.**	**52**	**50,44 € — 936,04 €**
			15.240,62 €— 16.126,23 €
zVT Patientenpopulation a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inkl. MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben			
Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.
Leflunomid	10 — 20 mg 1x tgl.	365	566,85 € — 781,14 €
Sulfasalazin	2.000 — 3.000 mg 2 — 3x tgl.	365	281,68 € — 422,52 €
Chloroquinphosphat	250 mg 1x tgl.	322	79,44 €
Hydroxychloroquinsulfat	200 — 400 mg 1 — 2x tgl.	365	102,09 € — 204,18 €
zVT Patientenpopulation b1) und b2) bDMARD-naive Patienten, die erstmalig eine Gabe von bDMARDs benötigen und Patientenpopulation c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben			
Adalimumab[3]	40 mg alle 2 Wochen	26	12.153,79 € — 23.073,05 €
± Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.
			12.204,23 € — 24.009,09 €

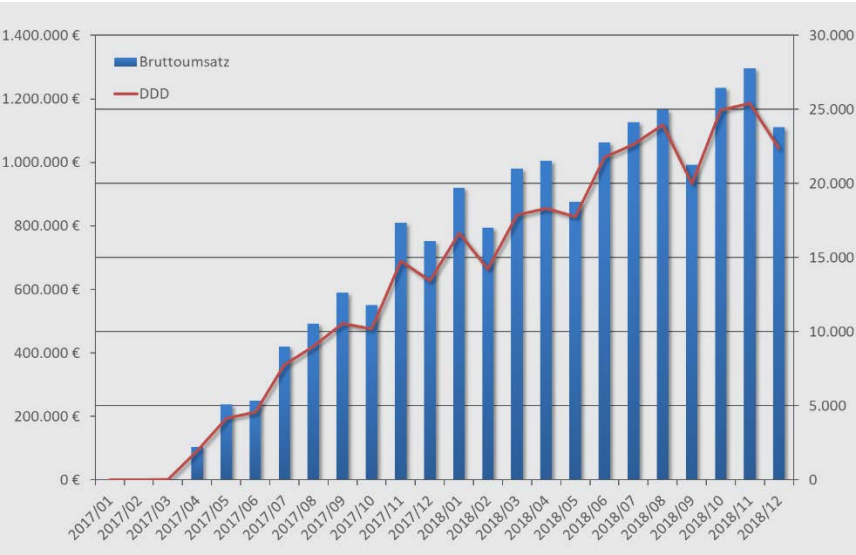
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
Etanercept[3]	50 mg 1x wöch.	52	14.536,12 € — 18.336,11 €
± Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.
			14.586,56 € — 19.272,15 €
Certolizumab Pegol[3]	200 mg alle 2 Wochen	26	20.635,25 €
± Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.
			20.685,69 € — 21.571,29 €
Golimumab	50 mg 1x monatl.	12	21.935,04 €
+ Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.
			21.985,48 € — 22.871,08 €
Abatacept	125 mg 1x wöch.	52	19.758,09 €
+ Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.
			19.808,53 € — 20.694,14 €
Tocilizumab[3]	162 mg 1x wöch.	52	23.415,43 €
± Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.
			23.465,87 € — 24.351,47 €
Rituximab	1.000 mg pro Zyklus 2 Zyklen pro Jahr	2 — 4	7.108,24 € — 16.422,40 €
+ Methotrexat[4]	s.o.	s.o.	s.o.
			7.158,68 € — 17.358,44 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020
[1] Für Patientenpopulation b1) ist nur die Monotherapie das zu bewertende Arzneimittel
[2] Für Patientenpopulation b2) ist nur die Kombinationstherapie das zu bewertende Arzneimittel
[3] zVT als Monotherapie bei Patientenpopulation b1) und c)
[4] zVT nur bei Patientenpopulation c)

Versorgungsanalysen

Seit der Zulassung im Februar 2017 hat das Verordnungsvolumen von Baricitinib im betrachteten Zeitraum kontinuierlich zugenommen. Die Veröffentlichungen des IQWiG-Gutachtens und des G-BA-Beschlusses im September 2017 spiegeln sich, wenn überhaupt, nur geringfügig in den Verordnungszahlen wider. Die Bruttoumsätze entwickeln sich im Wesentlichen parallel zu den verordneten Tagesdosen.

Abbildung 4.4.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Baricitinib nach Monaten (2017 – 2018)



Wirkstoff und Pharmakologie

Baricitinib ist ein selektiver und reversibler Inhibitor der Januskinasen (JAK) 1 und 2. Januskinasen sind Enzyme, die intrazelluläre Signale von Rezeptoren an der Zelloberfläche weiterleiten und dadurch die Bildung unter anderem von Zytokinen fördern. Werden die Januskinasen gehemmt, gehen Entzündungsprozesse zurück (EMA, 2019).

Zulassung und Präparat

Baricitinib (Olumiant®) wurde im Februar 2017 zentral durch die Europäische Kommission als erster Januskinase-Inhibitor zugelassen. Als neuer Wirkstoff unterliegt Baricitinib zusätzlicher Überwachung und ist entsprechend mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet.

Das Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertra-

gen haben. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden.

Baricitinib ist in der Schwangerschaft kontraindiziert, da sich im Tierversuch teratogene Effekte zeigten. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und mindestens eine Woche nach Ende der Therapie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Da ein Risiko für Säuglinge nicht ausgeschlossen werden kann, sollte Baricitinib auch während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Das Präparat steht als Filmtablette mit Dosierungen von 2 mg und 4 mg zur Verfügung. Die empfohlene Dosis liegt bei 4 mg einmal täglich, die unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden kann. Bei Patienten ab 75 Jahre oder mit chronischen oder wiederkehrenden Infekten wird eine Tagesdosis von 2 mg empfohlen. Gleiches gilt auch, wenn bei anhaltender Kontrolle der Krankheitsaktivität eine Dosisreduktion erwogen wird. Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich, bei schwerer Leberfunktionsstörung wird die Anwendung nicht empfohlen. Eine Dosis von 2 mg einmal täglich wird für Patienten eingesetzt, bei denen die Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min liegt. Bei stärkerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion wird Baricitinib nicht empfohlen (EMA, 2019).

Mit der Zulassung wurde der pU beauflagt, Schulungsmaterial für Ärzte und Patienten zur Verfügung zu stellen. Die Broschüre für Ärzte sowie der Therapiepass für Patienten enthalten nähere Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit, den Umgang mit Infektionen sowie zu möglichen Veränderungen der Lipid-Parameter (EMA, 2017).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die rheumatoide Arthritis ist eine chronisch-degenerative autoimmune Gelenkerkrankung, die etwa 0,5 bis 1 % der Bevölkerung betrifft. Frauen erkranken rund dreimal häufiger als Männer. Die Krankheit manifestiert sich am häufigsten im Alter zwischen 50 und 60 Jahren. Wie die Krankheit genau entsteht, ist bisher nicht vollständig geklärt. Vermutlich sind aber sowohl genetische Faktoren als auch Umwelteinflüsse beteiligt.

Die häufigsten Symptome sind symmetrische Schwellungen und Schmerzen in den Gelenken von Händen, Handgelenken, Füßen und Knien (Polyarthritis). Allerdings können auch andere Gelenke betroffen sein oder nur einige wenige. Da verlässliche Biomarker fehlen, wird die Diagnose klinisch gestellt. Die Krankheit kann in Schüben oder als langfristige chronische Entzündung auftreten.

Langfristig können sich Komorbiditäten entwickeln, etwa schwere Infektionen, Osteoporose, Herz-Kreislauf- und Lungenkrankheiten sowie Krebs-Erkrankungen (Sparks, 2019).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Basis der Zulassung waren vier pivotale, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studien, an denen erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis teilnahmen (EMA, 2017).

Die RA-BEGIN-Studie schloss 588 Patienten im mittleren Alter von 50 Jahren ein, die zuvor noch keine oder nur in einem geringen Ausmaß konventionellen synthetischen DMARDs und noch nie Biologika erhalten hatten. Sie wurden im Verhältnis 4:3:4 einem der Behandlungsarme zugeteilt: Methotrexat Monotherapie (Dosistitration auf eine Maximaldosis von 20 mg einmal wöchentlich), Baricitinib Monotherapie mit 4 mg einmal täglich oder einer Kombination aus Baricitinib und Methotrexat in den gleichen Dosierungen wie in der Monotherapie. Eine Begleitbehandlung mit einer stabilen Dosis nicht-steroidaler Antiphlogistika, Analgetika und/oder niedrigdosiertem Glucocorticoid war erlaubt. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des ACR20 in Woche 24, getestet wurde auf Nicht-Unterlegenheit der Baricitinib-Monotherapie gegenüber der Baricitinib-Monotherapie.

Den primären Endpunkt erreichten mit Methotrexat-Monotherapie 62 % und mit Baricitinib-Monotherapie 77 %. Damit zeigte sich Baricitinib Methotrexat statistisch signifikant nicht-unterlegen und überlegen. ACR20 in Woche 24 erreichten mit der Kombinationstherapie 78 % (Fleischmann et al., 2017).

Im Laufe des Zulassungsprozesses hat der pU den Antrag auf Erstlinien-Therapie zurückgezogen. Deshalb wurde Baricitinib nur als Zweitlinien-Therapie zugelassen (EMA, 2017).

An der Studie RA-BEAM nahmen 1.307 Patienten teil, die zuvor mit Methotrexat behandelt wurden, darauf aber nicht ausreichend angesprochen hatten. Sie wurden im Verhältnis 3:3:2 einer Behandlung mit Placebo (über 24 Wochen), 4 mg Baricitinib einmal täglich oder 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen (beides über 52 Wochen), subkutan zugeteilt. Gleichzeitig wurde die bestehende Therapie inklusive Methotrexat weitergeführt. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des ACR20 in Woche 12. Getestet wurde zunächst die Überlegenheit von Baricitinib gegenüber Placebo, anschließend auch die Nicht-Unterlegenheit von Baricitinib gegenüber Adalimumab.

Den primären Endpunkt erreichten 40 % mit Placebo und 70 % mit Baricitinib. Damit war Baricitinib Placebo statistisch signifikant überlegen. Mit Adalimumab erreichten 61 % der Patienten den primären Endpunkt, damit war Baricitinib Adalimumab statistisch signifikant nicht-unterlegen (Taylor et al., 2017). Die Effekte blieben bis Woche 24 bzw. Woche 52 weitestgehend erhalten (EMA, 2019).

In die Studie RA-BUILD wurden 684 Patienten aufgenommen, die zuvor auf konventionelle synthetische DMARD nicht angesprochen bzw. diese nicht vertragen hatten und noch nie mit Biologika behandelt worden waren. Sie wurden im Verhältnis 1:1:1 einer Behandlung mit Placebo, Baricitinib 2 mg täglich oder Baricitinib 4 mg täglich über 24 Wochen zugeteilt. Gleichzeitig wurde die bestehende Therapie weitergeführt. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des ACR20 in Woche 12. Getestet wurde zunächst die Überlegenheit von Baricitinib 4 mg gegenüber Placebo, anschließend auch von Baricitinib 2 mg.

Den primären Endpunkt erreichten mit Placebo 39 %, mit Baricitinib 4 mg 62 % und mit Baricitinib 2 mg 66 %. Baricitinib war in beiden Dosierungen Placebo statistisch signifikant überlegen (Dougados et al., 2017). Die Effekte blieben bis Woche 24 weitestgehend erhalten (EMA, 2019).

An der Studie RA-BEACON nahmen 527 Patienten teil, die zuvor auf einen oder mehrere TNFα-Inhibitoren oder andere Biologika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen hatten. Sie wurden im Verhältnis 1:1:1 einer Behandlung mit Placebo, Baricitinib 2 mg oder Baricitinib 4 mg über einen Zeitraum von 24 Wochen zugeteilt. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des ACR20 in Woche 12.

Den primären Endpunkt erreichten mit Placebo 27 %, mit Baricitinib 4 mg 55 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant. Mit Baricitinib 2 mg erreichten 49 % der Behandelten den primären Endpunkt, allerdings wurde für diesen Vergleich kein statistischer Test durchgeführt (Genovese et al., 2016). Die Effekte blieben bis Woche 24 weitestgehend erhalten (EMA, 2019).

In den Zulassungsstudien traten als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse erhöhte Cholesterolwerte, Infektionen in Nase und Rachen sowie Übelkeit auf (EMA, 2017). Da das Risiko für Infektionen insgesamt ansteigt, sollte der Einsatz von Baricitinib bei Patienten mit aktiven, chronischen oder wiederkehrenden Infekten sorgfältig abgewogen werden. Die Fachinformation enthält auch Hinweise für den Fall, dass während der Behandlung Infektionen auftreten sowie zu einer möglichen Virusreaktivierung. Bei Patienten, die mit Baricitinib behandelt werden, wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

Da sich während der Behandlung hämatologische Anomalien entwickeln und die Werte für die Lebertransaminasen ansteigen können, empfiehlt die Fachinformation regelmäßige Laborkontrollen. Außerdem kann das Risiko für venöse Thromboembolien zunehmen. Die Sicherheit im Hinblick auf die Entwicklung von malignen Erkrankungen wird derzeit noch in laufenden Studien untersucht (EMA, 2019).

Leitlinienempfehlungen

Die S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten von 2018 empfiehlt nach unzureichendem Ansprechen auf zwei konventionelle synthetische DMARD biologische oder zielgerichtete synthetische DMARD in Kombination mit Methotrexat. Gleiches gilt auch bei Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren und/oder hoher Krankheitsaktivität, wenn die Erstlinientherapie mit einem konventionellen synthetischen DMARD nicht anschlägt. Die dabei zur Verfügung stehenden Arzneistoffe, unter anderem Baricitinib, werden als therapeutisch gleichwertig betrachtet und sollten deshalb nach den jeweiligen Patientencharakteristika ausgewählt werden. Falls die Kombination mit Methotrexat nicht möglich ist, wird Baricitinib als eine von mehreren Optionen für die Monotherapie genannt (DGRh, 2018).

Die britische NICE-Leitlinie sieht Baricitinib in der Kombination mit Methotrexat als eine von mehreren Therapieoptionen bei aktiver schwerer rheumatoider Arthritis, wenn die Patienten zuvor auf eine Kombination konventioneller synthetischer DMARD nicht angesprochen haben oder wenn andere DMARD, inklusive mindestens einem biologischen DMARD, nicht vertragen wurden bzw. sie darauf nicht angesprochen haben und die Behandlung mit Rituximab nicht infrage kommt. In diesen Fällen kann Baricitinib auch als Monotherapie zum Einsatz kommen, wenn Methotrexat nicht eingesetzt werden kann oder nicht vertragen wird. Die Behandlung sollte über einen Zeitraum von sechs Monaten hinaus nur weitergeführt werden, wenn die Patienten darauf ansprechen (NICE, 2017).

In der europäischen Leitlinie der *European League Against Rheumatism* (EULAR) zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit DMARD von 2019 werden biologische und zielgerichtete synthetische DMARD, darunter Baricitinib, als gleichwertige *Add-on*-Therapie gesehen, wenn die Erstlinien-Behandlung mit einem konventionellen synthetischen DMARD nicht zum gewünschten Therapieziel geführt hat und ungünstige Prognosefaktoren vorliegen (Smolen et al., 2020).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der Zusatznutzen von Baricitinib wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung getrennt für drei Subgruppen bewertet, für die jeweils unterschiedliche zVT benannt wurden.

Als Subgruppe a) wurden Patienten betrachtet, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem konventionellen synthetischen DMARD angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Als zVT wurden für diese Subgruppe alternative konventionelle synthetische DMARD als Mono- oder Kombinationstherapie gewählt.

Als Subgruppe b) wurden Patienten betrachtet, die zuvor noch keine biologischen DMARD erhalten hatten und für die diese Therapie infFrage kommt. Als zVT für diese Subgruppe wurden biologische DMARD (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Golimumab, Abatacept oder Tocilizumab) in Kombination mit Methotrexat herangezogen bzw. je nach Zulassungsstatus auch als Monotherapie bei Unverträglichkeit von Methotrexat.

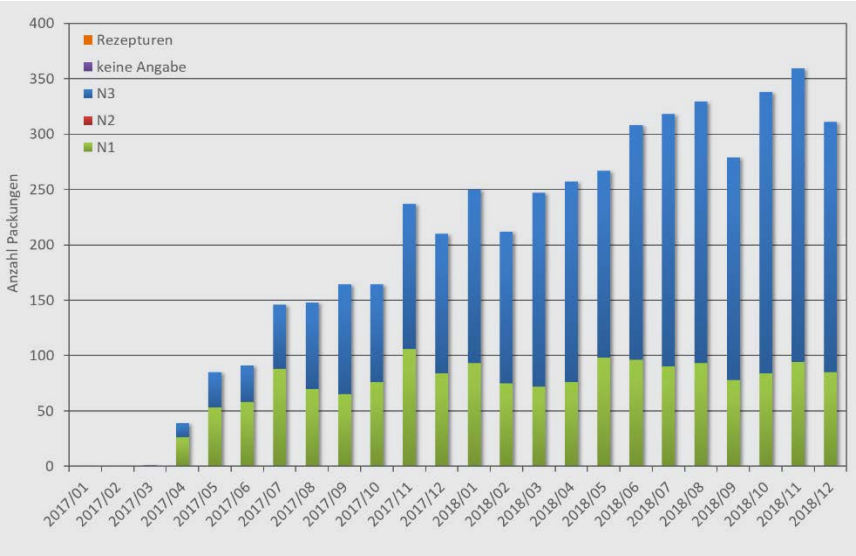
Als Subgruppe c) wurden Patienten betrachtet, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren biologischen DMARD angesprochen haben oder diese nicht vertrugen. Als zVT wurde ein Wechsel der Therapie mit biologischen DMARD (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Golimumab, Abatacept oder Tocilizumab) in Kombination mit Methotrexat oder je nach Zulassungsstatus in Monotherapie bei Methotrexat-Unverträglichkeit oder bei schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab herangezogen.

Der Beschluss des G-BA wurde im September 2017 gefasst. Für die Subgruppen a) und c) wurde **kein Zusatznutzen** zuerkannt, da der pU keine entsprechenden Daten vorgelegt hatte. In der Subgruppe b) wurde gegenüber der zVT Adalimumab **kein Zusatznutzen** zuerkannt, da auch hier entsprechende Daten fehlen. Für die Bewertung gegenüber der zVT Adalimumab plus Methotrexat zeigten sich für Baricitinib auf der Basis der Studie JADV Vorteile in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität, die allerdings durch Nachteile bei den unerwünschten Wirkungen aufgehoben wurden. Auf dieser Basis wurde auch für diesen Vergleich **kein Zusatznutzen** zuerkannt. Mit diesem Beschluss folgte der G-BA dem Gutachten des IQWiG (G-BA, 2017).

Versorgungsanalysen

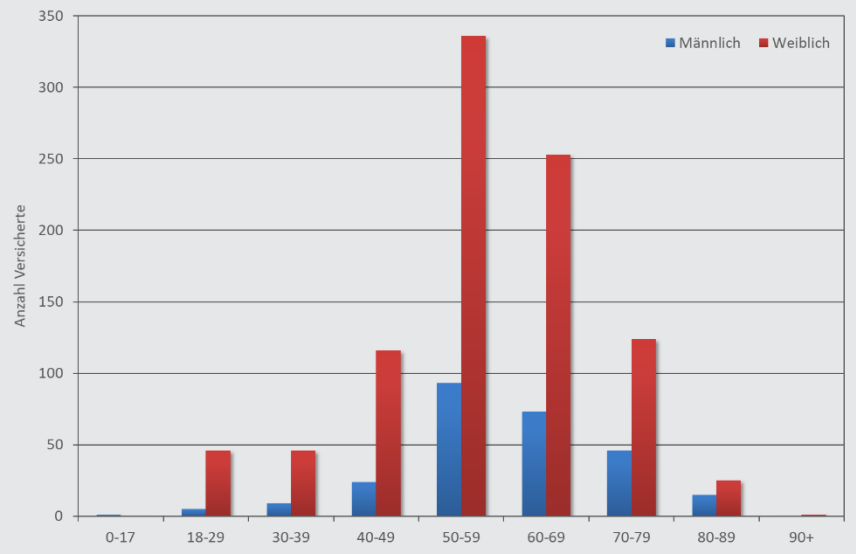
Baricitinib wurde im betrachteten Zeitraum in den Packungsgrößen N1 und N3 verordnet. Während die Anzahl verordneter N1-Packungen über den Zeitraum ähnliche Zahlen verzeichnet, steigt die Anzahl der verordneten N3-Packungen kontinuierlich an. Die Gesamtanzahl verordneter Packungen entwickelt sich damit im Wesentlichen parallel zu den verordneten Tagesdosen und Bruttoumsätzen, mit einem Maximum von 359 verordneten Packungen (94 N1-Packungen, 265 N3-Packungen) im November 2018.

Abbildung 4.4.2: Anzahl verordneter Packungen Baricitinib je Monat nach Packungsgrößen (2017 – 2018)



Der Indikation entsprechend wurde Baricitinib im betrachteten Zeitraum deutlich häufiger Frauen als Männern verordnet. Im Alter von 50 bis 59 Jahren wurden insgesamt die meisten Versicherten behandelt, auch dies passt zu der Indikation von Baricitinib.

Abbildung 4.4.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Baricitinib nach Alter und Geschlecht (2018)



Quellen

atd - arznei-telegramm Datenbank (2020). Wirkstoff: Baricitinib. https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?art=mono&nummer=BIDY&ord=uaw, letzter Zugriff: 02.04.2020.

DGRh - Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (2018). S2e-Leitlinie Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/060-004.html, letzter Zugriff: 02.04.2020.

Dougados M, Van Der Heijde D, Chen YC, Greenwald M, Drescher E, Liu J et al. (2017). Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: Results from the RA-BUILD study. Ann Rheum Dis 76(1): 88–95.

EMA – European Medicines Agency (2017). EPAR (Public Assessment Report) Olumiant. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/olumiant, letzter Zugriff: 02.04.2020.

EMA – European Medicines Agency. (2019). Fachinformation Olumiant® (Stand November 2019). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-informationen.pdf, letzter Zugriff: 02.04.2020.

Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M et al. (2017). Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. Arthritis Rheum 69(3): 506–517.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer: 53–148.

G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baricitinib (Rheumatoide Arthritis). https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/284/, letzter Zugriff: 02.04.2020.

Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludivico C, Krogulec M, Xie L et al. (2016). Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. New Engl J Med 374(13): 1243–1252.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence (2017). Baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis. https://www.nice.org.uk/guidance/ta466, letzter Zugriff: 02.04.2020.

Prescrire Int. (2018). Baricitinib (Olumiant) and rheumatoid arthritis. Prescrire Int. 27(196): 201–205.

PZ – Pharmazeutische Zeitung. (2019). Baricitinib|Olumiant|51|2017|. https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/baricitinibolumiantr512017/, letzter Zugriff: 02.04.2020.

Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A et al. (2020). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis 2020(0): 1–15.

Sparks JA (2019). Rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 170(1): ITC1–ITC15.

Taylor PC, Keystone EC, Van Der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L et al. (2017). Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. New Engl J Med 376(7): 652–662.

4.5 Brodalumab

Handelsname: Kyntheum®	**Pharmazeutischer Unternehmer:**
Indikation: Plaque-Psoriasis	**Leo Pharma**
ATC-Code: L04AC12	**Markteinführung: September 2017**
Darreichungsform: Injektionslösung	**DDD: 15 mg P** ▼

Bewertung

Brodalumab (Kyntheum®) ist der erste Interleukin(IL)-17RA-Rezeptorantagonist und wurde im Juli 2017 zentral durch die Europäische Kommission für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten zugelassen, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Brodalumab blockiert die Wirkung verschiedener proinflammatorischer Zytokine aus der IL-17-Familie und hemmt so die entzündlichen Prozesse in der Haut (EMA, 2019).

Das Präparat steht als Fertigspritze mit einer Injektionslösung zur Verfügung, die 210 mg Brodalumab enthält. Die empfohlene Dosis beträgt 210 mg, die subkutan initial in den Wochen 0, 1 und 2 verabreicht wird, danach alle zwei Wochen. Spricht die Erkrankung nach zwölf bis 16 Wochen nicht auf die Behandlung an, sollte das Absetzen von Brodalumab in Erwägung gezogen werden. Die Fertigspritzen müssen im Kühlschrank aufbewahrt, dürfen aber nicht eingefroren werden. Eine Lagerung bei Zimmertemperatur ist bis zu 14 Tage möglich, danach muss die Injektionslösung verwendet oder verworfen werden (EMA, 2019).

Die Zulassung beruht auf drei pivotalen, randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studien (AMAGINE 1-3), an denen erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis teilnahmen. Eine vorhergehende Therapie mit Anti-IL-17A-Antikörpern war ausgeschlossen, bei anderen Behandlungen waren definierte Auswaschphasen vorgesehen.

In allen drei Studien wurden zwei Dosierungen von Brodalumab (140 mg vs. 210 mg, jeweils eine Injektion in den ersten beiden Wochen, danach alle zwei Wochen) mit Placebo verglichen, dabei erfolgte die Randomisierung in der AMAGINE-1-Studie im gleichen Verhältnis (1:1:1). Die Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 umfassten zusätzlich zu Placebo auch einen Vergleichsarm mit Ustekinumab (je nach Körpergewicht 45 oder 90 mg in den Wochen 0 und 4, danach alle vier Wochen), dabei wurde jeweils die doppelte Anzahl der Patienten auf die beiden Brodalumab-Arme randomisiert (2:2:1:1) (EMA, 2017).

An der AMAGINE-1-Studie (Papp et al., 2016) nahmen 661 Patienten teil, von denen rund 70 % zuvor eine systemische Therapie erhalten hatten. Knapp die

Hälfte war vorher bereits mit Biologika behandelt worden. Ausgewertet wurden zwei primäre Endpunkte in Woche 12: Der Anteil der Patienten mit einem erfolgreichen sPGA (*static Physician's Global Assessment*, ein *Score* mit sieben Punkten, bei dem mehr Punkte stärkere Symptome bedeuten, als Erfolg wurden hier 0 oder 1 Punkt gewertet) sowie der Anteil der Patienten mit mindestens 75 % Verbesserung des *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 75).

Ein erfolgreiches sPGA wurde mit Placebo 1 % der Teilnehmenden bescheinigt, mit Brodalumab 140 mg 54 % und mit Brodalumab 210 mg 76 %. PASI 75 erreichten mit Placebo 3 % der Teilnehmenden, mit Brodalumab 140 mg 60 % und mit Brodalumab 210 mg 83 %. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant. Der europäische Beurteilungsbericht sieht es als belegt an, dass der Behandlungseffekt auch über 52 Wochen erhalten bleibt (EMA, 2017).

Die Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 (Lebwohl et al., 2015) hatten ein identisches Studiendesign. An der AMAGINE-2-Studie nahmen 1.831 Patienten teil, von denen rund 75 % zuvor eine systemische Behandlung und etwa 30 % zuvor Biologika erhalten hatten. An der AMAGINE-3-Studie nahmen 1.881 Patienten teil, von denen rund 70 % zuvor eine systemische Behandung und etwa 25 % Biologika erhalten hatten.

Als primäre Endpunkte wurden in den Studien PASI 75 und erfolgreiches sPGA im Vergleich von Brodalumab und Placebo ausgewertet sowie PASI 100 im Vergleich zu Ustekinumab. Beide Vergleiche wurden nach einer Behandlungsdauer von zwölf Wochen durchgeführt.

In der Studie AMAGINE-2 erreichten den Endpunkt PASI 75 86 % der Patienten mit 210 mg Brodalumab, 67 % mit 140 mg, 70 % mit Ustekinumab und 8 % mit Placebo. Eine erfolgreiche sPGA wurde bei 79 % der Patienten mit Brodalumab 210 mg bescheinigt, bei 58 % mit Brodalumab 140 mg und bei 4 % mit Placebo. PASI 100 erreichten 44 % der Patienten mit 210 mg Brodalumab und 22 % mit Ustekinumab. Dieser Unterschied war statistisch signifikant, allerdings nicht der Vergleich von Ustekinumab mit 140 mg Brodalumab.

In der Studie AMAGINE-3 erreichten den Endpunkt PASI 75 85 % der Patienten mit 210 mg Brodalumab, 69 % mit 140 mg Brodalumab, 69 % mit Ustekinumab und 6 % mit Placebo. Eine erfolgreiche sPGA wurde bei 80 % der Patienten mit Brodalumab 210 mg bescheinigt, bei 60 % mit Brodalumab 140 mg und bei 4 % mit Placebo. PASI 100 erreichten 37 % der Patienten mit 210 mg Brodalumab und 19 % mit Ustekinumab. Dieser Unterschied war statistisch signifikant, allerdings nicht der Vergleich von Ustekinumab mit 140 mg Brodalumab.

In den Zulassungsstudien gehörten zu den wichtigsten unerwünschen Arzneimittelereignissen Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Durchfall und Schmerzen in Mund und Rachen. Seltene, aber bedeutende Risiken sind in der Fachinformation erwähnt. Sie umfassen die Aktivierung eines Morbus Crohn, schwerwiegende Infektionen sowie Neutropenie. Auch Berichte über Suizidgedanken und suizidales Verhalten werden aufgeführt, allerdings ist die Kausalität unklar. Aufschluss darüber soll eine derzeit durchgeführte Studie geben, die zu den Zulassungsauflagen gehört (EMA, 2017).

Im April 2018 wurde eine *Drug Safety Mail* der AkdÄ veröffentlicht, die auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Gabe des Anti-IL-17A-Antikörpers Secukinumab und der Verschlechterung einer bereits vorbestehenden oder möglicherweise auch der Erstmanifestation einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) hinweist. Wegen des gleichen Wirkmechanismus gilt das vermutlich auch für Brodalumab. Bei einer bekannten, vorbestehenden CED sollte eine Behandlung mit einem Anti-IL-17A-Antikörper nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung im Einzelfall erfolgen und dann engmaschig überwacht werden. Laut Fachinformation ist Brodalumab bei aktivem Morbus Crohn explizit kontraindiziert (AkdÄ, 2018).

Die frühe Nutzenbewertung im März 2018 erfolgte für zwei Subgruppen. Als Patientenpopulation A wurden dabei erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis definiert, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Für diese Gruppe wurden Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat, Phototherapie oder Secukinumab als zVT herangezogen. Für diese Patientengruppe ist der **Zusatznutzen nicht belegt**, da die vom pU vorgelegte Studie mit zwölf bzw. 16 Wochen als zu kurz eingeschätzt wurde. Als Patientenpopulation B wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis definiert, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und UVA-Bestrahlung) nur unzureichend angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder bei denen Kontraindikationen gegen diese Therapien bestehen. Für diese Gruppe wurden Adalimumab, Infliximab, Secukinumab oder Ustekinumab als zVT herangezogen. Für diese Gruppe wurde ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber der zVT Ustekinumab zuerkannt. Als tragende Gründe wurden Vorteile hinsichtlich Morbidität und Lebensqualität angeführt. Das Ausmaß des Zusatznutzens ließ sich aber nicht sicher quantifizieren (G-BA, 2018).

Mit seinem Beschluss folgte der G-BA dem Gutachten des IQWiG.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
weiterer Wirkstoff mit Angriff im IL-17-System	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen, Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegen andere systemische Therapien	teils günstiger, teils 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.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	Umstrittenes Therapieprinzip	–	–	Schrittinnovation

Kosten

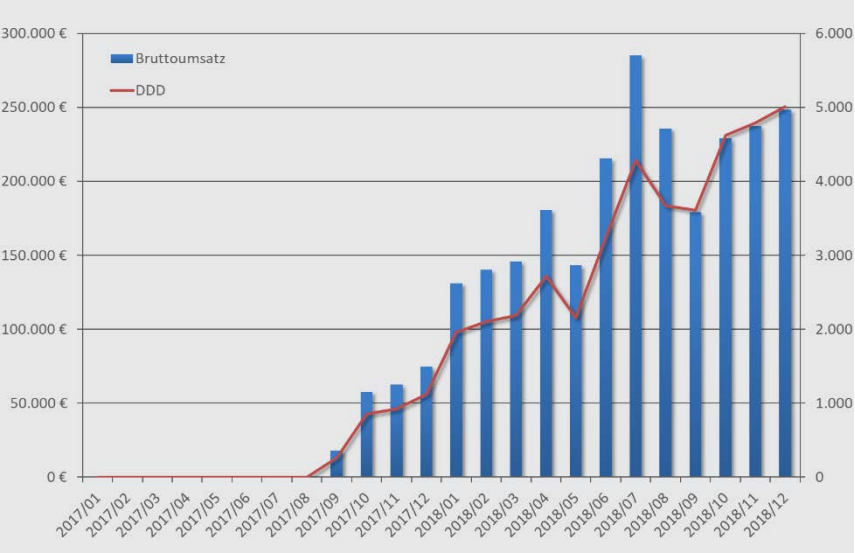
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Brodalumab	**210 mg alle 2 Wochen**	**26**	**17.999,24 €**
zVT für Patientenpopulation A (Systemische Therapie notwendig)			
Fumarsäureester	120 — 720 mg 1 — 3x tgl.	365	1.068,96 € — 6.413,74 €
Ciclosporin	2,5 — 5 mg/kg KG 2x tgl.	365	2.344,98 € — 4.958,89 €
Methotrexat	7,5 — 30 mg 1x wöch.	52	50,44 € — 1.452,58 €
Secukinumab	300 mg 1x monatl.	12	21.111,56 €
NB-UV-B	patientenindividuell		patientenindividuell
Photosoletherapie	patientenindividuell		patientenindividuell
zVT für Patientenpopulation B (Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA3 (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt)			
Adalimumab	40 mg alle 2 Wochen	26	12.153,79 € — 23.073,05 €
Infliximab	5 mg/kg alle 8 Wochen	6,5	14.585,79 € — 18.979,12 €
Ustekinumab	45 mg alle 12 Wochen	4,3	22.302,47 €
Secukinumab	s.o.	s.o.	s.o.

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

Versorgungsanalysen

Nach einem Höchststand im Juli 2018 von über 280.000 € fiel der Bruttoumsatz im Oktober 2018 auf etwa 180.000 € ab und stieg danach wiederauf knapp 250.000 € an. Bis zum September 2018 variiert das Verhältnis zwischen DDD und Umsatz leicht, in den letzten vier Monaten des Jahres sind die Kurven jedoch deckungsgleich. Auch bei den DDD gibt es einen Peak von ca. 4.300 DDD im Juli 2018, sie steigen aber bis zum Ende der untersuchten Periode auf 5.012 DDD an.

Abbildung 4.5.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Brodalumab nach Monaten (2017 – 2018)



Wirkstoff und Pharmakologie

Brodalumab ist ein rekombinanter, vollständig humaner, monoklonaler IgG2-Antikörper. Er bindet mit hoher Affinität an den Rezeptor Interleukin(IL)-17RA und blockiert auf diesem Weg die Aktivität der proinflammatorischen Zytokine IL-17A, IL-17F, IL-17A/F-Heterodimer, IL-17C und IL-17E.

Bei Psoriasis sind die Spiegel von Zytokinen der IL-17-Familie erhöht, die zu Entzündungsprozessen der Haut beitragen. Wird die Aktivität der Zytokine gehemmt, geht auch die Entzündung in der Haut zurück (EMA, 2019).

Zulassung und Präparat

Brodalumab (Kyntheum®) wurde im Juli 2017 zentral durch die Europäische Kommission zugelassen. Als neuer Wirkstoff unterliegt Brodalumab zusätzlicher Überwachung und ist entsprechend mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet.

Das Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Während einer Schwangerschaft sollte die Anwendung von Brodalumab vermieden werden, da keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen vorliegen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und bis mindestens zwölf Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Auch in der Stillzeit ist die Anwendung nicht empfohlen, da es nicht bekannt ist, ob Brodalumab in die Muttermilch übergeht.

Das Präparat steht als Fertigspritze mit einer Injektionslösung zur Verfügung. Pro Fertigspritze sind 210 mg Brodalumab enthalten. Die empfohlene Dosis beträgt 210 mg, die subkutan initial in den Wochen 0, 1 und 2 verabreicht wird, danach alle zwei Wochen. Spricht die Erkrankung nach zwölf bis 16 Wochen nicht auf die Behandlung an, sollte das Absetzen von Brodalumab in Erwägung gezogen werden. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung empfohlen. Brodalumab wurde nicht bei Patienten mit Beeinträchtigung der Funktion von Niere oder Leber untersucht.

Die Fertigspritzen müssen im Kühlschrank aufbewahrt werden, dürfen aber nicht eingefroren werden. Eine Lagerung bei Zimmertemperatur ist bis zu 14 Tage möglich, danach muss die Injektionslösung verwendet oder verworfen werden (EMA, 2019).

Informationen zum Indikationsgebiet

Psoriasis ist eine Hauterkrankung, deren Ätiologie noch nicht vollständig geklärt ist. Es gibt deutliche Hinweise auf eine genetische Disposition. Auch immunologischen Faktoren kommt eine wichtige Rolle zu. Ob es sich bei Psoriasis tatsächlich um eine Autoimmunkrankheit handelt, ist bisher unklar.

Die Erkrankung kann sich in mehreren Formen manifestieren. Die häufigste Form ist die Psoriasis vulgaris, bei der sich schuppige gerötete Hautstellen (Plaques) bilden. Typischerweise sind die Plaques vor allem an den Ellenbogen und den Streckseiten der Unterarme sowie an den Schienbeinen zu finden, allerdings können auch die Regionen um den Nabel, den Anus, hinter den Ohren und die Kopfhaut betroffen sein. Die Plaques sind oft mit Juckreiz verbunden und können auch

bluten. Bei etwa der Hälfte der Patienten entwickelt sich die Psoriasis auch an den Finger- oder Zehennägeln, die sich verfärben und auflösen können.

Zu den wichtigsten Komorbiditäten gehört die Psoriasis-Arthritis, die bei bis zu etwa 30 % der Psoriasis-Patienten vorkommt. Schmerzen und Schwellungen treten am häufigsten an den Gelenken von Fingern und Zehen auf. Typisch ist eine Entzündung aller Gelenke und der Weichteile an einem einzelnen Finger oder Zeh (Daktylitis). Auch das Sprunggelenk und Gelenke an Knie, Hüfte, Schulter oder Wirbelsäule können betroffen sein. Bei schwerer Psoriasis scheint auch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Diabetes mellitus erhöht zu sein. Für die Betroffenen bedeutet die Erkrankung wegen der sichtbaren Hautläsionen und der funktionellen Einschränkungen eine deutliche Belastung, die Lebensqualität ist oft deutlich reduziert.

Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten. Die Prävalenz ist in der Altersgruppe 50 bis 69 Jahre am höchsten. In Europa und Nordamerika sind rund 2 % der Bevölkerung an Psoriasis erkrankt, Männer etwa gleich häufig wie Frauen. Allerdings scheinen Männer etwas häufiger von den schweren Ausprägungen der Erkrankungen betroffen zu sein. Der Schweregrad der Erkrankung wird in der Regel über das Ausmaß der betroffenen Hautflächen sowie die damit verbundenen Beschwerden definiert. 70 bis 80 % der Erkrankten leiden lediglich unter leichter Psoriasis (Boehncke & Schön, 2015).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung beruht auf drei pivotalen randomisierten kontrollierten doppelblinden multizentrischen Phase-III-Studien (AMAGINE 1-3), an denen erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis im mittleren Alter von etwa 45 Jahren und einer Krankheitsdauer von rund 20 Jahren teilnahmen. Etwa 25 bis 30 % von ihnen waren Frauen. Eine vorhergehende Therapie mit Anti-IL-17A-Antikörpern war ausgeschlossen, bei anderen Behandlungen waren definierte Auswaschphasen vorgesehen.

In allen drei Studien wurden zwei Dosierungen von Brodalumab (140 mg vs. 210 mg) mit Placebo verglichen, dabei erfolgte die Randomisierung in der AMAGINE-1-Studie im gleichen Verhältnis (1:1:1). Die Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 umfassten zusätzlich zu Placebo auch einen Vergleichsarm mit Ustekinumab, dabei wurde jeweils die doppelte Anzahl der Patienten auf die beiden Brodalumab-Arme randomisiert (2:2:1:1).

Die Patienten in den Brodalumab-Gruppen erhielten in den ersten beiden Wochen jeweils eine Injektion, danach alle zwei Wochen eine weitere Dosis. Die Usteki-

numab-Dosis lag je nach Körpergewicht bei 45 mg beziehungsweise 90 mg. Sie wurde an Tag 1, nach vier Wochen und danach alle zwölf Wochen verabreicht (EMA, 2017).

An der AMAGINE-1-Studie (Papp et al., 2016) nahmen 661 Patienten teil, von denen rund 70 % zuvor eine systemische Therapie erhalten hatten. Knapp die Hälfte war vorher bereits mit Biologika behandelt worden. Die Behandlung mit Brodalumab beziehungsweise Placebo erfolgte über eine zwölfwöchige Induktionsphase. Für die Erhaltungsphase bis Woche 52 wurden in Woche 12 die Patienten in den beiden Brodalumab-Armen, die auf die Therapie ausreichend angesprochen hatten, im Verhältnis 1:1 auf ihre jeweilige Brodalumab-Dosis oder Placebo re-randomisiert. Bei unzureichendem Ansprechen erhielten Patienten in beiden Brodalumab-Armen über die Erhaltungsphase die höhere Brodalumab-Dosis. Die Patienten, die in der Induktionsphase Placebo erhalten hatten, wurden in der Erhaltungsphase alle mit der höheren Brodalumab-Dosis behandelt.

Ausgewertet wurden zwei primäre Endpunkte in Woche 12: Der Anteil der Patienten mit einem erfolgreichen sPGA (*static physician's global assessment*, ein Score mit sieben Punkten, bei dem mehr Punkte stärkere Symptome bedeuten, als Erfolg wurden hier 0 oder 1 Punkt gewertet) sowie der Anteil der Patienten mit mindestens 75 % Verbesserung des *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 75).

Ein erfolgreiches sPGA wurde mit Placebo 1 % der Teilnehmenden bescheinigt, mit Brodalumab 140 mg 54 % und mit Brodalumab 210 mg 76 %. PASI 75 erreichten mit Placebo 3 % der Teilnehmenden, mit Brodalumab 140 mg 60 % und mit Brodalumab 210 mg 83 %. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant. Der europäische Beurteilungsbericht sieht es als belegt an, dass der Behandlungseffekt auch über 52 Wochen erhalten bleibt (EMA, 2017).

Die Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 (Lebwohl et al., 2015) hatten ein identisches Studiendesign. An der AMAGINE-2-Studie nahmen 1831 Patienten teil, von denen rund 75 % zuvor eine systemische Behandlung und etwa 30 % zuvor Biologika erhalten hatten. An der AMAGINE-3-Studie nahmen 1881 Patienten teil, von denen rund 70 % zuvor eine systemische Behandung und etwa 25 % Biologika erhalten hatten.

Als primäre Endpunkte wurden in den Studien PASI 75 und erfolgreiches sPGA im Vergleich von Brodalumab und Placebo ausgewertet sowie PASI 100 im Vergleich zu Ustekinumab. Beide Vergleiche wurden nach einer Behandlungsdauer von zwölf Wochen durchgeführt.

In der Studie AMAGINE-2 erreichten den Endpunkt PASI 75 86 % der Patienten mit 210 mg Brodalumab, 67 % mit 140 mg Brodalumab und 8 % mit Placebo. Eine erfolgreiche sPGA wurde bei 79 % der Patienten mit Brodalumab 210 mg bescheinigt, bei 58 % mit Brodalumab 140 mg und bei 4 % mit Placebo.

PASI 100 erreichten 44 % der Patienten mit 210 mg Brodalumab und 22 % mit Ustekinumab. Dieser Unterschied war statistisch signifikant, allerdings nicht der Vergleich von Ustekinumab mit 140 mg Brodalumab.

In der Studie AMAGINE-3 erreichten den Endpunkt PASI 75 85 % der Patienten mit 210 mg Brodalumab, 69 % mit 140 mg Brodalumab und 6 % mit Placebo. Eine erfolgreiche sPGA wurde bei 80 % der Patienten mit Brodalumab 210 mg bescheinigt, bei 60 % mit Brodalumab 140 mg und bei 4 % mit Placebo.

PASI 100 erreichten 37 % der Patienten mit 210 mg Brodalumab und 19 % mit Ustekinumab. Dieser Unterschied war statistisch signifikant, allerdings nicht der Vergleich von Ustekinumab mit 140 mg Brodalumab.

In den Zulassungsstudien gehörten zu den wichtigsten unerwünschen Arzneimittelereignissen Gelenk- undKopfschmerzen, Müdigkeit, Durchfall und Schmerzen in Mund und Rachen.

Seltene, aber bedeutende Risiken sind in der Fachinformation erwähnt. Sie umfassen die Aktivierung eines Morbus Crohn, schwerwiegende Infektionen sowie Neutropenie. Auch Berichte über Suizidgedanken und suizidales Verhalten werden aufgeführt, allerdings ist die Kausalität unklar. Aufschluss darüber soll eine derzeit durchgeführte Studie geben, die zu den Zulassungsauflagen gehört (EMA, 2017).

Im April 2018 wurde eine Drug Safety Mail der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) veröffentlicht, die auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Gabe des Anti-IL-17A-Antikörpers Secukinumab und der Verschlechterung einer bereits vorbestehenden oder möglicherweise auch der Erstmanifestation einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung hinweist. Wegen des gleichen Wirkmechanismus gilt das vermutlich auch für Brodalumab. Bei einer bekannten, vorbestehenden CED sollte eine Behandlung mit einem Anti-IL-17A-Antikörper nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung im Einzelfall erfolgen und dann engmaschig überwacht werden. Laut Fachinformation ist Brodalumab bei aktivem Morbus Crohn explizit kontraindiziert (AkdÄ, 2018).

Leitlinienempfehlungen

In den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris aus dem Jahr 2017 wird Brodalumab noch nicht erwähnt (DDG, 2017).

Die britische NICE-Leitlinie zur Behandlung der Psoriasis sieht systemische Therapieoptionen vor, wenn eine topische Behandlung nicht ausreichend anschlägt. Bei Erwachsenen stehen dabei mehrere Biologika zur Auswahl. Brodalumab wird als eine von mehreren Behandlungsoptionen empfohlen, wenn bei Erwachsenen eine schwere Psoriasis auf andere systemische Behandlungen wie Ciclosporin, Methotrexat und PUVA nicht ausreichend anspricht bzw. diese Therapien kontraindiziert sind oder nicht vertragen werden. Wenn sich die Erkrankung nach zwölfwöchiger Behandlung nicht deutlich verbessert hat, sollte die Therapie mit Brodalumab beendet werden (NICE, 2018).

Die Leitlinie der *American Academy of Dermatology* (AAD) sieht Brodalumab als eine von mehreren Behandlungsoptionen für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, wenn eine Behandlung mit Biologika infrage kommt (Menter et al., 2019).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Die frühe Nutzenbewertung erfolgte für zwei Subgruppen, für die jeweils eine unterschiedliche zVT festgelegt wurde.

Als Patientenpopulation A wurden dabei erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis definiert, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Für diese Gruppe wurden Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat, Phototherapie oder Secukinumab als zVT herangezogen.

Als Patientenpopulation B wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis definiert, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und UVA-Bestrahlung) nur unzureichend angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder bei denen Kontraindikationen gegen diese Therapien bestehen. Für diese Gruppe wurden Adalimumab, Infliximab, Secukinuamb oder Ustekinumab als zVT herangezogen.

Der G-BA kam im März 2018 zu dem Beschluss, dass für die Patientenpopulation A ein **Zusatznutzen nicht belegt** ist. Für diese Gruppe legte der pU einen indirekten Vergleich mit Fumarsäureestern vor, in den Studien mit einer Dauer von zwölf beziehungsweise 16 Wochen einflossen. Das schätzte der G-BA jedoch als zu kurz ein, weil für die Bewertung des Zusatznutzens bei der vorliegenden chronischen

Erkrankung eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet wurden. Damit lagen für die Bewertung des Zusatznutzens keine verwertbaren Daten vor.

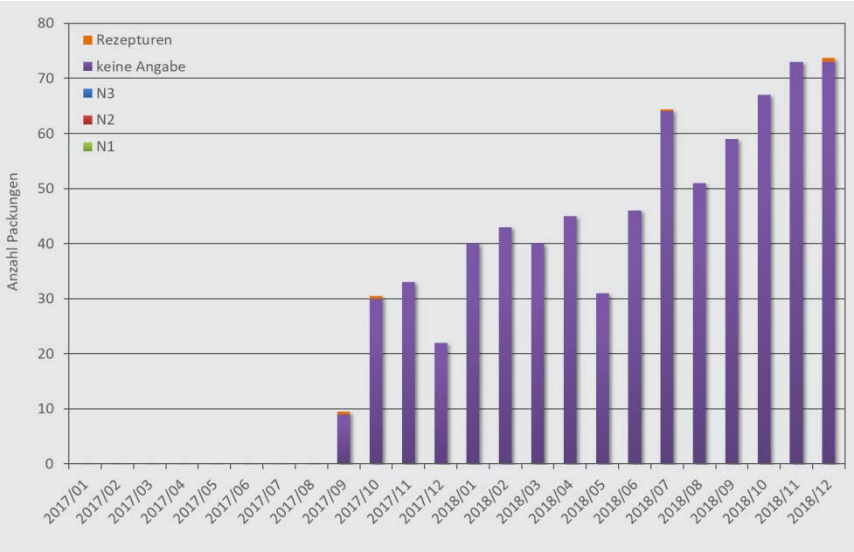
Für die Patientenpopulation B bescheinigte der G-BA im gleichen Beschluss einen **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber der zVT Ustekinumab. Dabei stützte sich der G-BA auf die Zulassungsstudien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 mit den Ergebnissen zu Woche 52. In der Auswertung wurde ein Vorteil von Brodalumab hinsichtlich Morbidität und Lebensqualität bescheinigt. Auf der Basis von Sensitivitätsanalysen ließ sich das Ausmaß des Zusatznutzens jedoch nicht sicher quantifizieren (G-BA, 2018).

Mit seinem Beschluss folgte der G-BA dem Gutachten des IQWiG.

Versorgungsanalysen

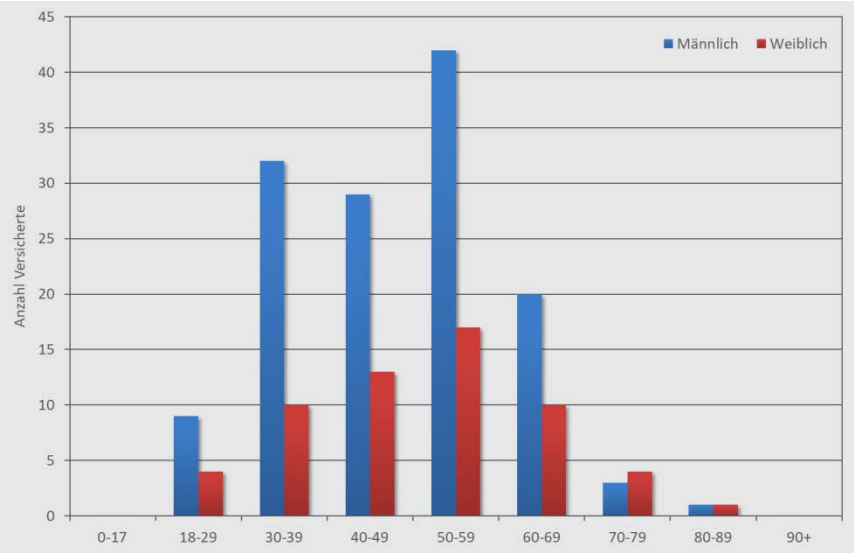
Nach der Zulassung im Juli 2017 steigt die Anzahl der verordneten Packungen, mit Außnahme von zwei Rückgängen, im betrachteten Zeitraum kontinuierlich an und erreicht im Dezemember 2018 ihren Höchstwert mit 73,67 Packungen.

Abbildung 4.5.2: Verordnete Packungen Brodalumab je Monat nach Packungsgrößen (2017 – 2018)



Entsprechend des Krankheitsbildes wird Brodalumab häufiger Männern als Frauen verordnet. Bei der geringen Anzahl an Versicherten, die das Mittel verabreicht bekommen, erfolgt die Verordnung dabei am häufigsten im Alter von 50 bis 69 Jahren.

Abbildung 4.5.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Brodalumab nach Alter und Geschlecht (2018)



Quellen

AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2018). Drug Safety Mail 2018-18. „Aus der UAW-Datenbank“: Induktion und/oder Demaskierung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen unter Secukinumab (Cosentyx®). https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2018-18.html, letzter Zugriff: 06.04.2020.

atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2019). Wirkstoff: Brodalumab. https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?art=mono&nummer=ASCI&ord=uaw, letzter Zugriff: 06.04.2020.

Boehncke W-H, Schön MP (2015). Psoriasis. Lancet. 386(9997): 983-994.

DDG - Deutsche Dermatologische Gesellschaft (2017). S3-Leitlinie Therapie der Psoriasis vulgaris. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-001.html, letzter Zugriff: 25.05.2020.

EMA – European Medicines Agency (2017). EPAR (Public Assessment Report): Kyntheum. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kyntheum, letzter Zugriff: 06.04.2020.

EMA – European Medicines Agency (2019). Fachinformation Kyntheum®. Stand September 2019.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer: 53-148.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brodalumab (Plaque-Psoriasis). https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/310/, letzter Zugriff: 06.04.2020.

Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L et al. (2015). Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. NEJM 373(14): 1318-1328.

Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B et al. (2019). Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. Journal of the American Academy of Dermatology 80(4): 1029-1072.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence (2018). Brodalumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. www.nice.org.uk/guidance/ta511, letzter Zugriff: 25.05.2020.

Papp KA., Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C et al. (2016). A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol 175(2): 273-286.

PZ – Pharmazeutische Zeitung (2019). Brodalumab|Kyntheum|51|2017. https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/brodalumabkyntheumr512017/, letzter Zugriff: 06.04.2020.

4.6 Cenegermin

Handelsname: Oxervate®	**Pharmazeutischer Unternehmer:**
Indikation: Neurotrophe Keratitis Stadien II bzw. III bei Erwachsenen	**Dompé Farmaceutici S.p.A.**
ATC-Code: S01XA24	**Markteinführung: November 2017, Außer Vertrieb seit März 2020**
Darreichungsform: Augentropfen	**DDD: 0,3 ml Augentropfen A, O,▼**

Bewertung

Der rekombinante humane Nervenwachstumsfaktor, *recombinant human Nerve Growth Factor*, rhNGF, Synonym Cenegermin, (Handelsname: Oxervate®) wurde seitens der EC auf Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel, CHMP der EMA im beschleunigten Verfahren als Arzneimittel zur Therapie des seltenen Leidens neurotrophe Keratitis (NK) zentral in der EU zugelassen (EMA, 2017a). Der NK liegen Schädigungen der Hornhautnerven bzw. des Trigeminusnervs zu Grunde, die zu Defekten der Hornhaut führen. Im Einzelnen sind virale Infekte (Herpes simplex bzw. zoster), Komplikationen neuro- oder ophthalmochirurgischer Eingriffe, Nebenwirkungen der chronischen Gabe von Augentropfen (Betablocker, Lokalanästhetika, Aminoglykosid-Antibiotika (Gentamicin) bzw. NSAR) oder Traumen des Auges Ursache der Erkrankung. Das Ausmaß der hierdurch resultierenden Hornhautschäden wird in drei Stadien aufsteigender Schweregrade eingeteilt: I Keratitis superficialis punctata, II Erosion (*Persistent Epithelial Defect* (PED)) bzw. III Ulkus. Als Komplikationen der NK können eine Reduktion der Sehfähigkeit bis zur Erblindung oder der Verlust des betroffenen Auges in Folge von Läsionen und Infektionen auftreten (Alder et al., 2019; Mergler et al., 2019).

An NK leiden in der EU ca. 4,2 je 10.000 Personen, daher erteilte das COMP der EMA dem pU bereits Ende des Jahres 2015 den *Orphan*-Status, welcher umfangreiche Unterstützung der Zulassungsbehörde sowie eine zeitlich begrenzte Marktexklusivität bedingt (COMP, 2016). Die Anwendung von rhNGF wurde auch bei trockenem Auge, Glaukom, Retinitis pigmentosa, zystoidem Makulaödem und HIV-assoziierter peripherer Neuropathie in Studien geprüft (ClinicalTrials.gov, 2020). Seitens der FDA erfolgte die Zulassung in der Indikation NK am 22.08.2018 (Urquhart, 2018). In der Lauer-Taxe wurde Cenegermin erstmals mit Markteintritt zum 15.11.2017 gelistet, die Meldung „außer Vertrieb“ erschien zum 01.03.2020, laut Auskunft des pU fehle die „Nachhaltigkeit des Projektes“ (pers. Mitteilung Dompé Customer Service, 2020; Lauer-Fischer, 2020).

Cenegermin wird auf E.coli-Kulturen produziert und besteht aus 118 Aminosäuren (CHMP, 2017). Die Applikation erfolgt topisch in Form konservierungsmittelfreier

Augentropfen mit 20 µg/ml rhNGF, welche 6x täglich im Abstand von zwei Stunden über einen Zeitraum von acht Wochen verabreicht werden. Zu beachten ist die Lagerungstemperatur von minus 20°C +/-5°C während der Lieferkette, beim Patienten im Kühlschrank bei 2 bis 8°C sowie nach Anbruch bis zu zwölf Stunden bei Raumtemperatur (EMA, 2017b).

Die beschleunigte Zulassung von rhNGF (Cenegermin) basiert auf zwei Phase-II-Studien NGF 0212 (n=156) bzw. NGF0214 (n=48), wobei nur in NGF0214 die zugelassene galenische Formulierung mit dem Antioxidans L-Methionin geprüft wurde (HAS, 2018).

In der europäischen zweistufigen Phase-I/II-Studie REPARO bzw. NGF0212 (Sponsor: Dompé; NCT01756456 bzw. EudraCT 2012-002527-15) wurden in der zweiten Stufe multizentrisch, doppelblind, 1:1:1-randomisiert, vehikelkontrolliert die Effekte der 6x täglichen zweistündlichen Gabe von 10 vs. 20 µg/ml rhNGF vs. wirkstofffreie Trägerlösung an 152 Patienten mit NK der Stadien II bzw. III über acht Wochen mit 48 bzw. 56 Wochen *open label* Nachbeobachtungszeit geprüft (ClinicalTrials.gov, 2012; EudraCT, 2020). In der amerikanischen Phase-II-Studie NGF0214 (Sponsor: Dompé; NCT02227147) wurde mit leicht abweichenden Kriterien im Vergleich zu NGF0212, d. h. 20 µg/ml rhNGF vs. Vehikel über acht Wochen mit 24 bzw. 32 Wochen Nachbeobachtung sowie strengeren FDA-Kriterien im primären Endpunkt (Hornhautläsionen mit 0,0 mm), die später zugelassene galenische Formulierung untersucht. Patienten, die nur mit Vehikel therapiert wurden und keine vollständige Heilung des Hornhautepithels zur Woche 8 aufwiesen, konnten während der Nachbeobachtungsphase eine achtwöchige Therapie mit rhNGF erhalten (ClinicalTrials.gov, 2014). Die Darstellung der Studienergebnisse von NGF0212 (Bonini et al., 2018b) sowie NGF0214 (Pflugfelder et al., 2020) erfolgt zusammenfassend, wobei die nicht zugelassene Dosierung von 10 µg/ml rhNGF sowie die erste Stufe von NGF0212 mit n = 18 Teilnehmern unberücksichtigt bleiben (Bonini et al., 2018a).

Der Endpunkt „vollständige Heilung des Hornhautepithels“ zur Woche 8, operationalisiert mittels Spaltlampenuntersuchung nach Fluoreszeinfärbung sowie zentraler Auswertung, wurde sowohl nach EMA-Definition (Läsionen < 0,5 mm) als auch nach der strengeren FDA-Definition (Läsion = 0,0 mm) erhoben und konnte in beiden Studien statistisch signifikant erreicht werden, d. h. jeweils 20 µg/ml rhNGF vs. Vehikel nach EMA in Studie NGF0212 67,3 % vs. 42,3 % bzw. in NGF0214 62,5 % vs. 29,2 % sowie nach FDA in Studie NGF0212 63,5 % vs. 34,6 % bzw. in NGF0214 58,3 % vs. 29,2 % (G-BA, 2018b). In den weiteren sekundären Endpunkten beider Studien konnten zumeist keine statistisch signifikante Überlegenheit von 20 µg/ml Cenegermin vs. Trägerlösung zu Woche 8 gezeigt werden. Im Einzelnen sind dies „Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben“, „Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation nach

acht Wochen“, „Hornhautinfektion“ bzw. Veränderung im EQ-5D-VAS nach acht Wochen. Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der NEI-VFQ-25 nach acht Wochen erhoben, nur in NGF0212 lag die Rücklaufquote bei > 70 %, die Unterschiede zwischen Verum und Vehikel waren jedoch nicht statistisch signifikant (G-BA, 2018b).

Beim Vergleich der unerwünschten Ereignisse (UE) der Studien NGF0212 und NGF0214 fällt auf, dass unter Zusatz des Antioxidans L-Methionin häufiger UE jeglichen Grades auftraten, d. h. in NGF0212 50,0 % (Verum) vs. 38,5 % (Vehikel) wohingegen in NGF0214 91,3 % vs. 75,0 % dokumentiert wurden. Auch bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE zeigt sich dieses Bild, d. h. in NGF0212 15,4 % vs. 7,7 % gegenüber NGF0214 mit Antioxidans 21,7 % vs. 29,2 %. Ebenfalls bei „visusbedrohenden UE“ fällt dies auf, d. h. in NGF0212 7,7 % (rhNGF) vs. 5,8 % (Vehikel) bzw. in NGF0214 8,7 % vs. 12,5 %. Hierbei ist zu beachten, dass die Studie NGF0212 in Europa, NGF0214 in den USA durchgeführt wurde (G-BA, 2018b).

Periodic safety update reports (PSURs) zu Cenegermin liegen seitens der EMA nicht vor (EMA, 2017c). Ein Einzelfallbericht zur Bildung einer Plaque der Kornea nach 6,5 Wochen Therapie mit rhNGF wurde publiziert (Weinlander et al., 2020).

Ein Expertenkomitee des britischen NICE kommt bei der Bewertung von Cenegermin basierend auf den Studien NGF0212 und 0214 zum Ergebnis, dass keine Evidenz zum langfristigen Nutzen einer Therapie mit rhNGF oder eine Überlegenheit im Vergleich zur bisher verfügbaren Therapien der NK gegeben sei. Folglich rät die ERG von einer Nutzung von Cenegermin zur Therapie der NK im NHS ab (Fleeman et al., 2019).

Mit Zulassung als Arzneimittel zur Therapie eines seltenen Leidens wird ein Zusatznutzen automatisch postuliert. Der G-BA stellt im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Cenegermin einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** im Beschluss vom 03.05.2018 fest (G-BA, 2018a). Er begründet dies mit einem Verzerrungspotenzial, da 13 Patienten der Kontrollgruppe in NGF0212 bzw. zwölf in NGF0214 in der Nachbeobachtungsphase eine achtwöchige Therapie mit rhNGF erhielten. In NGF0212 wurde nicht dokumentiert, aus welchen Behandlungsarmen die acht Patienten mit Rückfall der NK in Stadium II stammten, welche einen zusätzlichen achtwöchigen Behandlungszyklus mit rhNGF erhielten. In NGF0214 waren dies bei zwei (8,3 %) aus der Verum- sowie drei (12,5 %) Patienten aus der Vehikel-Gruppe notwendig. Zudem weist der G-BA auf hohe *Drop-out*-Raten hin, indem in NGF0212 32 %, in NGF0214 35 % die Studie abbrachen, wobei unter rhNGF je 25 % und unter Vehikel 8 % (NGF0212) bzw. 13 % (NGF0214) dokumentiert wurden. Mangels vergleichender Langzeitdaten können keine Aussagen zur Nachhaltigkeit des Effektes getätigt werden.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
erster rekombinanter Nervenwachstumsfaktor rhNGF zur Behandlung mittel- oder schwerer neurotropher Keratitis	G-BA-Verfahren für ein *Orphan*-Arzneimittel, nicht-quantifizierbarer ZN, laut G-BA fehlen Daten zum Langzeiteffekt	kein Kostenvergleich, da *Orphan*-Arzneimittel. Vertrieb seit März 2020 eingestellt

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	–	–	Possibly helpful	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Cenegermin	**6x tgl. 1 Tropfen je Auge**	**56 Tage (8 Wochen)**	**18.844,56 €**

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

Versorgungsanalysen

Bei neurotropher Keratitis handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von weniger als 4,1 Patienten je 10.000 Einwohnern. Zur Wahrung des Datenschutzes liegen nicht ausreichend Abrechnungsdaten zur Darstellung vor.

Wirkstoff und Pharmakologie

Bei Cenegermin handelt es sich um rekombinanten, humanen Nervenwachstumsfaktor, *recombinant human nerve growth factor* (rhNGF), der auf der Escherichia coli Zellinie HMS174 produziert wird. Im Menschen erfolgt die Bildung von NGF als Prä-Pro-Protein, welches von einer Furin-Protease zum Pro-Protein gespalten und anschließend zur Wirkform enzymatisch hydrolysiert wird. Cenegermin besteht aus 118 Aminosäuren ($C_{583}H_{908}N_{166}O_{173}S_8$) und weist in seiner 3D-Struktur ein Dimer mit drei intramolekularen Disulfidbrücken auf. Als endogenes Protein ist der NGF an Wachstum und Differenzierung sympathischer sowie sensorischer Neuronen beteiligt, wobei eine hohe spezifische Affinität zur Tropomyosinrezeptorkinase A (TrK A) sowie eine niedrige Affinität zum NGF-Rezeptor P75 ($P75^{NTR}$) gegeben ist.

Exprimiert werden NGF-Rezeptoren in allen intraokulären Geweben, den Tränendrüsen und in der vorderen Augenkammer, hier in Iris, Ziliarkörper, Linse, Hornhaut und Bindehaut (CHMP, 2017). In der Hornhaut (Kornea) liegt die höchste Dichte an Nervenenden der Gewebe des Körpers vor. Physiologisch erfolgt die Versorgung der Kornea mit Nährstoffen über die Nerven, da sich in der Hornhaut keine Blutgefäße befinden. Weiterhin tragen diese zum Erhalt der intakten Hornhaut sowohl über den Lidschluss- als auch den Tränenreflex bei. Liegen Hornhautschädigungen vor, so werden bei den Patienten erhöhte Mengen des NGF gefunden; in-vitro wurde durch Applikation von NGF eine beschleunigte Heilung der Kornea nachgewiesen (Soifer et al., 2020; Versura et al., 2018).

Zulassung und Präparat

Zum 14.12.2015 erhielt rhNGF/Cenegermin seitens des COMP der EMA den Status einer *Orphan Designation* mit hieraus resultierenden Vergünstigungen im Rahmen des Zulassungsverfahrens, wie Protokollassistenz bzw. *scientific-advice* sowie zehnjähriger Marktexklusivität (COMP, 2015). Die Zulassung seitens der EC auf Empfehlung der EMA wurde Cenegermin (Handelsname: Oxervate®) am 6.07.2017 im beschleunigten Verfahren, *accelerated assessment*, in der EU bei dringlichem Bedarf, *unmet medical need*, zur Therapie der NK erteilt (EMA, 2020). Hierbei erhielt der pU fünfmal eine wissenschaftliche Beratung bzw. Protokollassistenz seitens des CHMP der EMA (CHMP, 2017). Erstmalig wurde Cenegermin zum 15.11.2017 in der Lauer-Taxe zum Markteintritt gelistet und nach 27,5 Monaten zum 01.03.2020 „außer Vertrieb“ gemeldet (Lauer-Fischer, 2020). Laut persönlicher Mitteilung des *Customer Service* des pU liege eine „mangelnde Nachhaltigkeit des Projektes“ vor (Argurio, 2020).

Cenegermin wird während der Lieferkette bei -20°C +/-5°C gelagert, Wochenpackungen können vom Patienten bei 2 bis 8°C im Kühlschrank aufbewahrt werden, angebrochene Augentropfen sind binnen zwölf Stunden bei Raumtemperatur aufzubrauchen. Die Applikation erfolgt sechmal täglich im Abstand von je zwei Stunden innerhalb eines Zeitfensters von zwölf Stunden in den Bindehautsack des oder der betroffenen Augen. Die Elimination von Cenegermin erfolgt über die Tränenflüssigkeit bzw. lokale Gewebeproteasen. Als Wachstumsfaktor könnte Cenegermin theoretisch Augenkrebs beeinflussen, eine Gabe während der Schwangerschaft oder Stillzeit sollte nicht erfolgen bzw. bei notwendiger Anwendung abgestillt werden (CHMP, 2017).

Augeninfektionen müssen vor Therapie mit Cenegermin ausgeschlossen sein. Topische Ophthalmika, welche die Heilung des Epithels hemmen, dürfen während der achtwöchigen Gabe von Cenegermin nicht verabreicht werden. Hierzu zählen Glukokortikosteroide sowie konservierte Darreichungsformen am Auge mit Benza-

lkoniumchlorid, Polyquaternium-1, Benzododeciniumbromid, Cetrimid und anderen quartären Ammoniumderivaten konservierte Darreichungsformen (EMA, 2017b).

Die Augentropfen enthalten Dinatriumhydrogenphosphat/Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat als Puffersystem. Bei 6x täglicher Applikation über 56 Tage, d.h. acht Wochen, ist im Einzelfall eine Nutzen-Risiko-Abwägung im Hinblick auf Hornhautkalzifizierung zu bedenken (Glaeske et al., 2019; Blumberg, 2013).

Informationen zum Indikationsgebiet

Bei der neurotrophen Keratitis (NK) handelt es sich um eine seltene, degenerative Hornhauterkrankung des Auges. Bedingt durch eine teilweise oder vollständige Beinträchtigung des Trigeminusnervs wird der Tränenflussreflex vermindert, weiterhin besteht eine morphologische sowie metabolische Störung des Hornhautepithels, die zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Schädigung führt.

Nach Mackie (1995) werden drei Stadien der neurotrophen Keratitis mit steigendem Schweregrad unterteilt:

- I punktförmige Läsionen der Hornhaut bzw. Hyperplasie des Epithels,
- II persistierende Epitheldefekte der Hornhaut, *persistent corneal epithelial defect* (PED) mit ggf. entzündlicher Reaktion der vorderen Augenkammer sowie
- III Hornhautgeschwür mit folgender Hornhautperforation (Sacchetti & Lambiase, 2014).

Die Prävalenz wird auf weniger als 4,1 Patienten je 10.000 Einwohner geschätzt, wovon ein Drittel in Stadium II bzw. III betroffen sind (CHMP, 2017). Häufig wird die NK durch Schädigung des Trigeminusnervs im Nachgang viraler Infekte (Herpes zoster bzw. simplex) des Auges oder neurochirurgischer Prozeduren in Folge von Hirnblutungen (Schlaganfall) oder Tumoroperationen verursacht. Weiterhin werden chemische oder traumatische Verletzungen des Auges, aber auch der Dauergebrauch verschiedener Augentropfen (Lokalanästhetika, Timolol, Betaxolol, Sulfacetamid, Diclofenac) sowie die Systemerkrankungen Diabetes mellitus, Multiple Sklerose oder Lepra genannt. Die Prognose der NK hängt von der spezifischen Ursache, dem Umfang der kornealen Empfindungsstörung sowie weiteren Störungen der Augenoberfläche ab. Mit zunehmender Erkrankungsschwere nimmt das Risiko des Verlustes der Sehkraft bzw. des Auges zu. In allen Stadien wird konservierungsmittelfreie Tränenersatzflüssigkeit, z. B. Hyaluronsäure, empfohlen. Zur

Prävention von Infektionen in Stadium II bzw. III wird die Applikation antibiotischer Augentropfen angeraten. Als kontraindiziert gelten Augentropfen mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR, z. B. Diclofenac) oder Glukokortikoiden. Weiterhin kommen autologe Serumaugentropfen (50 %), therapeutische Kontaktlinsen, Botox-Injektionen sowie chirurgische Verfahren (Tarsorrhaphie, Hornhauttransplantation oder Transplantation amniotischer Membranen) zum Einsatz (Soifer et al., 2020).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die beschleunigte Zulassung von rhNGF (Cenegermin) basiert auf zwei Phase-II-Studien NGF 0212 (n=156) bzw. NGF0214 (n=48), wobei nur in NGF0214 die zugelassene galenische Formulierung mit dem Antioxidans L-Methionin geprüft wurde (HAS, 2018).

In der europäischen zweistufigen Phase-I/II-Studie REPARO bzw. NGF0212 (Sponsor: Dompé; NCT01756456 bzw. EudraCT 2012-002527-15) wurden in der zweiten Stufe multizentrisch, doppelblind, 1:1:1 randomisiert, vehikelkontrolliert die Effekte der 6x täglichen zweistündlichen Gabe von 10 vs. 20 µg/ml rhNGF vs. wirkstofffreie Trägerlösung an 156 Patienten mit NK der Stadien II bzw. III über acht Wochen mit 48 bzw. 56 Wochen *open-label* Nachbeobachtungszeit geprüft (ClinicalTrials.gov, 2012; EudraCT, 2020). In der amerikanischen Phase-II-Studie NGF0214 (Sponsor: Dompé; NCT02227147) wurde mit leicht abweichenden Kriterien im Vergleich zu NGF0212, d.h. 20 µg/ml rhNGF vs. Vehikel über acht Wochen mit 24 bzw. 32 Wochen Nachbeobachtung sowie den strengeren FDA-Kriterien im primären Endpunkt (Hornhautläsionen mit 0,0 mm), die später zugelassene galenische Formulierung mit dem Antioxidans L-Methionin untersucht. Patienten, die nur mit Vehikel therapiert wurden und keine vollständige Heilung des Hornhautepithels zu Woche acht aufwiesen, konnten während der Nachbeobachtungsphase eine achtwöchige Therapie mit rhNGF erhalten (ClinicalTrials.gov, 2014). Die Darstellung der Studienergebnisse von NGF0212 (Bonini et al., 2018b) sowie NGF0214 (Pflugfelder et al., 2020) erfolgt zusammenfassend, wobei die nicht zugelassene Dosierung von 10µg/ml rhNGF sowie die erste Stufe von NGF0212 mit n=18 Teilnehmern unberücksichtigt bleiben (Bonini et al., 2018a).

Der Endpunkt „vollständige Heilung des Hornhautepithels“ zur Woche 8, operationalisiert mittels Spaltlampenuntersuchung nach Fluoreszeinfärbung sowie zentraler Auswertung, wurde sowohl nach EMA-Definition (Läsionen <0,5mm) als auch nach der genaueren FDA-Definition (Läsion = 0,0 mm) erhoben und konnte in beiden Studien statistisch signifikant erreicht werden, d.h. jeweils 20 µg/ml rhNGF vs. Vehikel nach EMA in Studie NGF0212 67,3 % vs. 42,3 % bzw. in NGF0214 62,5 % vs. 29,2 % sowie nach den strengeren FDA-Kriterien in Studie NGF0212 63,5 % vs.

34,6 % bzw. in NGF0214 58,3 % vs. 29,2 % (G-BA, 2018b). In den weiteren sekundären Endpunkten beider Studien - im Einzelnen sind dies Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben, Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation nach acht Wochen, Hornhautinfektion bzw. Veränderung im EQ-5D-VAS nach acht Wochen - konnte zumeist keine statistisch signifikante Überlegenheit von 20 µg/ml Cenegermin vs. Trägerlösung zu Woche 8 gezeigt werden, im Einzelnen sind dies Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buch-staben, Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation nach acht Wochen, Hornhautinfektion bzw. Veränderung im EQ-5D-VAS nach acht Wochen. Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der NEI-VFQ-25 (*National Eye Institute Visual Function* Questionnaire) nach acht Wochen erhoben, nur in NGF0212 lag die Rücklaufquote >70 %, die Unterschiede zwischen Verum und Vehikel waren jedoch nicht statistisch signifikant (G-BA, 2018b).

Beim Vergleich der unerwünschten Ereignisse der Studien NGF0212 und 0214 fällt auf, dass unter Zusatz des Antioxidans L-Methionin häufiger UE jeglichen Grades auftraten, d.h. in NGF0212 50,0 % (Verum) vs. 38,5 % (Vehikel), wohingegen in NGF0214 91,3 % vs. 75,0 % dokumentiert wurden. Auch bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE zeigt sich dieses Bild, d.h. in NGF0212 15,4 % vs. 7,7 % gegenüber NGF0214 mit Antioxidans 21,7 % vs. 29,2 %. Ebenfalls bei „visusbedrohenden UE“ fällt dies auf, d.h. in NGF0212 7,7 % (rhNGF) vs. 5,8 % (Vehikel) bzw. in NGF0214 8,7 % vs. 12,5 %. Hierbei ist zu beachten, dass die Studie NGF0212 in Europa, die Studie NGF0214 jedoch in den USA durchgeführt wurde (G-BA, 2018b).

Periodic safety update reports, PSURs, zu Cenegermin liegen seitens der EMA nicht vor (EMA, 2017b). Ein Einzelfallbericht zur Bildung eines Plaques der Kornea nach 6,5 Wochen Therapie mit rhNGF wurde publiziert (Weinlander et al., 2020).

Ein Expertenkommitte des britischen NICE kommt bei der Bewertung von Cenegermin basierend auf den Studien NGF0212 und 0214 zu dem Ergebnis, dass keine Evidenz zum langfristigen Nutzen einer Therapie mit rhNGF oder einer Überlegenheit im Vergleich zu den bisher verfügbaren Therapien der NK gegeben ist. Folglich rät die *evidence review group* (ERG) von einer Nutzung von Cenegermin zur Therapie der NK im NHS ab (Fleeman et al., 2019).

Leitlinienempfehlungen

In der Leitlinie Nr.13 – Keratitis der Deutschen Gesellschaft für Ophthalmologie findet rhNGF/Cenegermin bzw. NK historisch bedingt keine Berücksichtigung (DOG & BVA, 2011). Einen aktuellen Überblick der Therapieoptionen bietet der Beitrag von Alder et al. (2019). Im Therapiealgorithmus der Universitätsaugenklinik Düs-

seldorf wird Cenegermin aufgrund des Kosten-Nutzen-Verhältnisses erst nach erfolglosen Therapieversuchen mit Botoxptosis bzw. Eigenserumaugentropfen empfohlen (Alder et al., 2019).

Die ERG des NICE rät von einer Therapie mit rhNGF zu Lasten des NHS ab (O'Brien et al., 2018).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mit Zulassung als Arzneimittel zur Therapie eines seltenen Leidens wird ein Zusatznutzen automatisch postuliert. Der G-BA stellt im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Cenegermin einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** im Beschluss vom 03.05.2018 fest (G-BA, 2018a). Er begründet dies mit einem Verzerrungspotenzial, da 13 Patienten der Kontrollgruppe in NGF0212 bzw. zwölf in NGF0214 in der Nachbeobachtungsphase eine achtwöchige Therapie mit rhNGF erhielten. In NGF0212 wurde nicht dokumentiert, aus welchen Behandlungsarmen die acht Patienten mit Rückfall der NK in Stadium II stammten, welche einen zusätzlichen achtwöchigen Behandlungszyklus mit rhNGF erhielten. In NGF0214 waren dies zwei (8,3 %) aus der Verum- sowie drei (12,5 %) Patienten aus der Vehikel-Gruppe. Zudem weist der G-BA auf hohe *Drop-out*-Raten hin, indem in NGF0212 32 %, in NGF0214 35 % die Studie abbrachen, wobei unter rhNGF je 25 % und unter Vehikel 8 % (NGF0212) bzw. 13 % (NGF0214) dokumentiert wurden. Mangels vergleichender Langzeitdaten können keine Aussagen zur Nachhaltigkeit des Effektes getätigt werden (G-BA, 2018b).

Quellen

Alder J, Mertsch S, Menzel-Severing J, Geerling G (2019). Aktuelle und experimentelle Therapieansätze bei neurotropher Keratopathie. Der Ophthalmologe 116(2): 127–137.

Argurio A (2020). Oxervate außer Vertrieb., letzter Zugriff: 05.05.2020.

Blumberg A (2013). Phosphatpuffer in Ophthalmika - Risiko für Hornhautkalzifizierungen. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2013/1-2013.pdf?__blob=publicationFile&v=5, letzter Zugriff: 06.05.2020.

Bonini S, Lambiase A, Rama P, Filatori I, Allegretti M, Chao W et al. (2018a). Phase I Trial of Recombinant Human Nerve Growth Factor for Neurotrophic Keratitis. Ophthalmology 125(9): 1468-1471.

Bonini S, Lambiase A, Rama P, Sinigaglia F, Allegretti M, Chao W et al. (2018b). Phase II Randomized, Double-Masked, Vehicle-Controlled Trial of Recombinant Human Nerve Growth Factor for Neurotrophic Keratitis. Ophthalmology 125(9): 1332-1343.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2017). EPAR - Assessment report OXERVATE International non-proprietary name: cenegermin. https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/oxervate-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 04.05.2020.

ClinicalTrials.gov (2012). NGF0212 (REPARO) Evaluation of Safety and Efficacy of rhNGF in Patients With Stage 2 and 3 Neurotrophic Keratitis. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01756456?term=NGF0212&draw=2&rank=1, letzter Zugriff: 11.05.2020.

ClinicalTrials.gov (2014). NGF0214 - Evaluation of Efficacy of 20 µg/ml rhNGF New Formulation (With Anti-oxidant) in Patients With Stage 2 and 3 NK. 2014. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02227147?term=NGF0214&draw=2&rank=1, letzter Zugriff: 11.05.2020.

ClinicalTrials.gov (2020). rhNGF - studies. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=&cond=&term=rhNGF&cntry=&state=&city=&dist=, letzter Zugriff: 14.05.2020.

COMP (2015). Recombinant human nerve growth factor for the treatment of neurotrophic keratitis. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3151586#comment-37675, letzter Zugriff: 13.05.2020.

COMP (2015). Recombinant human nerve growth factor for the treatment of neurotrophic keratitis. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3151586#comment-37675, letzter Zugriff: 13.05.2020.

COMP (2016). Public summary of opinion on orphan designation - Recombinant human nerve growth factor for the treatment of neuropathic keratitis. https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/15/1586-public-summary-opinion-orphan-designation-recombinant-human-nerve-growth-factor-treatment_en.pdf, letzter Zugriff: 04.05.2020.

DOG, BVA – Deutsche Phthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (2011). Leitlinie Nr. 13 Keratitis. 2011. https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Leitlinie-Nr.-13-Keratitis.pdf, letzter Zugriff: 28.05.2020.

Dompé Customer Service (2020). Persönliche Mitteilung des pU Customer Services.

EMA – European Medicines Agency (2017a). New medicine for rare eye disease - Oxervate reviewed under accelerated assessment. https://www.ema.europa.eu/en/news/new-medicine-rare-eye-disease#comment-37350, letzter Zugriff: 04.05.2020.

EMA – European Medicines Agency (2017b). Cenegermin - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2017. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/oxervate-epar-product-information_de.pdf, letzter Zugriff: 05.05.2020.

EMA – European Medicines Agency (2017c). Oxervate - Cenegermin. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/oxervate, letzter Zugriff: 17.05.2020.

EMA (2020). Oxervate Cenegermin EPAR. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/oxervate, letzter Zugriff: 28.05.2020.EudraCT – EU Clinical Trials Register (2020). NGF 0212 - Clinical Trial Results. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=rhNGF, letzter Zugriff: 15.05.2020.

Fleeman N, Mahon J, Nevitt S, Duarte R, Boland A, Kotas E et al. (2019). Cenegermin for Treating Neurotrophic Keratitis. PharmacoEconomics - open 3(4).

Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A, Steden M (2020). Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen. https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produkte/Arzneimittel-Klassifikation/wido_arz_amtl_atc-index_2020_1219.zip, letzter Zugriff: 05.05.2020.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe, U, Paffrath, D, Ludwig, W-D, Klauber, J (Hrsg.). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 53–148.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018a). 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- Cenegermin. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3305/2018-05-03_AM-RL-XII_Cenegermin-D-329_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 04.05.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018b). 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 - Cenegermin. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4967/2018-05-03_AM-RL-XII_Cenegermin-D-329_TrG.pdf, letzter Zugriff: 04.05.2020.

Glaeske G, Heyde I, Morawetz AS, Muth L, Ritter S (2019). Pharmakologie in der Augenheilkunde. Heidelberg: Kaden.

HAS – Haute Autorité De Santé (2018). Brief summary of the transparency committee opinion - OXERVATE (cenegermin), recombinant human nerve growth factor. https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2868709, letzter Zugriff: 04.05.2020.

LAUER-FISCHER (2020). LAUER-TAXE° Online 4.0. 2020. https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe, letzter Zugriff: 15.05.2020.

Mergler S, Dietrich-Ntoukas T, Pleyer U (2019). Neurotrophe Keratopathie. Ophthalmologe 116(8): 797-810.

O'Brien S, Selby P, Cale A, Chambers M, Das P, Foreman D et al. (2018). Cenegermin for treating neuropathic keratitis. https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10131/documents/appraisal-consultation-document, letzter Zugriff: 06.05.2020.

Pflugfelder SC, Massaro-Giordano M, Perez VL, Hamrah P, Deng SX, Espandar L et al. (2020). Topical Recombinant Human Nerve Growth Factor (Cenegermin) for Neurotrophic Keratopathy. Ophthalmology 127(1): 14-26.

Prescrire Int. (2019). Cenegermin eye drops (OXERVATE°) in neurotrophic keratitis. Prescrire Int 28: 204.

Prescrire Int. (2020). Drugs in 2019: therapeutic advances, compared with the previous 9 years. Prescrire Int 29:214.

PZ online (2017). Arzneistoffe. 2017. https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/cenegerminoxervater672017/, letzter Zugriff: 03.05.2020.

Sacchetti M, Lambiase A (2014). Diagnosis and management of neurotrophic keratitis. Clin Ophthalmol 19(8): 571-579.

Urquhart L (2018). Regulatory watch. Nat Rev Drug Discov 17(11): 779.

Weinlander E, Ling J, Reddy A, Nallasamy N (2020). Epithelial Plaque Formation Secondary to Recombinant Human Nerve Growth Factor. 2020. https://journals.lww.com/corneajrnl/Abstract/9000/Epithelial_Plaque_Formation_Secondary_to.96198.aspx, letzter Zugriff: 12.05.2020.

4.7 Cladribin

Handelsname: Mavenclad®	**Pharmazeutischer Unternehmer:**
Indikation: Multiple Sklerose	**Merck**
ATC-Code: L04AA40	**Markteinführung: September 2017**
Darreichungsform: Tabletten	**DDD: k.A.**

Bewertung

Cladribin (Mavenclad®) wurde im August 2017 zentral durch die Europäische Kommission für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose zugelassen. Der Wirkstoff ist ein Nukleosid-Analogon des Desoxyadenosin, das bei Lymphozyten selektiv eine Apoptose induzieren kann. Damit greift Cladribin vermutlich in Autoimmunprozesse ein (EMA, 2020).

Bereits seit 1997 sind Präparate mit Cladribin für die Behandlung einer Haarzell-Leukämie auf dem Markt. Den ersten Antrag auf Zulassung bei Multipler Sklerose hatte die EMA 2011 aus Sicherheitsgründen abgelehnt (atd, 2017). Für Ärzte und Patienten steht Schulungsmaterial zur Verfügung.

Die Tabletten mit einem Gehalt von 10 mg Cladribin werden unabhängig von den Mahlzeiten unzerkaut eingenommen. Die empfohlene kumulative Dosis beträgt 3,5 mg/kg KG über zwei Jahre, angewendet als eine Behandlungsphase von 1,75 mg/kg KG pro Jahr. Jede Behandlungsphase besteht aus zwei Behandlungswochen, eine zu Beginn des ersten Monats und eine zu Beginn des zweiten Monats des jeweiligen Behandlungsjahres. In jeder Behandlungswoche erhält der Patient abhängig vom Körpergewicht 10 mg oder 20 mg als tägliche Einmaldosis über vier bis fünf Tage. In den Jahren 3 und 4 erfolgt keine Behandlung, eine darüber hinausgehende Therapie nach dem vierten Jahr wurde nicht untersucht (EMA, 2020).

Die Zulassung für die Indikation Multiple Sklerose beruht auf der pivotalen, randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie CLARITY und der Verlängerungsstudie CLARITY Extension (EMA, 2017). An der dreiarmigen Studie CLARITY nahmen 1.326 Patienten mit schubförmig remittierender MS teil, etwa 30 % hatten zuvor bereits eine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten. Ausgeschlossen waren Patienten, die zuvor auf zwei oder mehr krankheitsmodifizierende Therapien nicht angesprochen hatten oder zuvor mit Immunsuppressiva, Immunglobulinen oder Plasmapherese behandelt worden waren.

Sie erhielten über einen Zeitraum von 96 Wochen eine von zwei Dosierungen Cladribin oder Placebo. Cladribin wurde zyklisch verabreicht, jeweils 10 mg oder 20 mg einmal täglich über die ersten vier bis fünf Tage eines Zeitraums von 28 Tagen. In der ersten Behandlungsphase über 48 Wochen erhielten Patienten in den Cladribin-Armen entweder zwei oder vier Behandlungszyklen, entsprechend einer kumulativen Dosis von 3,5 oder 5,25 mg/kg KG, die jeweils an Tag 1 und dann in den Wochen 5, 9 und 13 begannen. In der zweiten Behandlungsphase über weitere 48 Wochen erhielten beide Cladribin-Gruppen jeweils zwei Behandlungszyklen.

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit Rückfall nach 96 Wochen. Ein Rückfall war definiert als eine Zunahme von zwei Punkten auf mindestens einer funktionellen Skala oder eine Zunahme von einem Punkt auf mindestens zwei funktionellen Skalen (außer Veränderungen der Blasen- oder Darmfunktion sowie der kognitiven Funktion) der Kurtzke *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), die nicht von Fieber begleitet waren, für mindestens 24 Stunden anhielten und denen mindestens 30 Tage mit einem stabilen oder verbesserten klinischen Zustand vorausgegangen waren.

Die annualisierte Rückfallquote lag bei 0,14 mit Cladribin 3,5 mg, bei 0,15 mit Cladribin 5,25 mg und bei 0,33 mit Placebo. Der Unterschied zwischen den Cladribin-Gruppen und Placebo war jeweils statistisch signifikant (Giovannoni et al., 2010).

In der sich anschließenden Verlängerungsstudie CLARITY Extension nahmen 806 Patienten über weitere 96 Wochen teil. Wer in CLARITY Placebo erhalten hatte, bekam in der Verlängerungsstudie Cladribin in einer kumulativen Dosis von 3,5 mg/kg KG. Die Patienten aus den Cladribin-Armen wurden im Verhältnis 2:1 auf Cladribin in einer kumulativen Dosis von 3,5 mg/kg KG oder Placebo randomisiert. Wirksamkeitsendpunkte wurden nur explorativ geprüft. Dabei zeigte sich, dass eine Behandlung über vier Jahre nicht zu besseren klinischen Erfolgen als eine Behandlung über zwei Jahre führte (EMA, 2017; Giovannoni et al., 2018).

In den Zulassungsstudien gehörten zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelereignissen Lymphopenie, Infektionen mit Herpes zoster, Ausschlag, Haarausfall und Neutropenie (EMA, 2017). Während der Behandlung ist eine regelmäßige Überwachung der Lymphozytenzahl notwendig. Da das Risiko für schwerwiegende Infektionen während der Behandlung steigt, müssen vor Beginn eine HIV-Infektion, eine aktive Tuberkulose und eine aktive Hepatitis ausgeschlossen werden. Ebenso muss vor Beginn der beiden Behandlungszyklen ein Screening auf latente Infektionen erfolgen und bei aktiven Infektionen der Behandlungsbeginn verschoben

werden. Die Fachinformation weist auf die möglichen Risiken einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie und malignen Erkrankungen hin (EMA, 2020).

Für die frühe Nutzenbewertung von Cladribin wurden für erwachsene Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose zwei Subgruppen gebildet, für die jeweils unterschiedliche zVT herangezogen wurden.

Als Subgruppe a) wurden Patienten betrachtet, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten hatten. Als zVT wurden Interferonβ-1a, Interferonβ-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung definiert. Als Subgruppe b) wurden Patienten betrachtet, bei denen die Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie hochaktiv ist. Als zVT wurden Alemtuzumab, Fingolimod, Natalizumab oder, sofern angezeigt, ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferonβ-1a oder Interferonβ-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung) definiert.

Im Mai 2018 kam der G-BA zu dem Beschluss, dass für beide Subgruppen ein **Zusatznutzen nicht belegt** ist. Als tragende Gründe wurden angeführt, dass für Subgruppe a) der pU keine geeigneten Daten für einen direkten Vergleich mit der zVT vorlegte und einen indirekten Vergleich nicht anstrebte. Für Subgruppe b) wurde ein indirekter Vergleich mit Fingolimod über den Brückenkomparator Placebo angestrebt. Hier legte der pU allerdings nur Daten für die Endpunktkategorie Morbidität vor, Daten für die Endpunktkategorien Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen fehlten. Zudem ist es unsicher, ob die Studienpopulationen der verglichenen Studien hinreichend ähnlich waren. Damit folgte der G-BA dem Gutachten des IQWiG (G-BA, 2018).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
weitere krankheitsmodifizierende Therapie bei RRMS	ZN 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.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
–	Umstrittenes Therapieprinzip	–	Not acceptable	–

Kosten

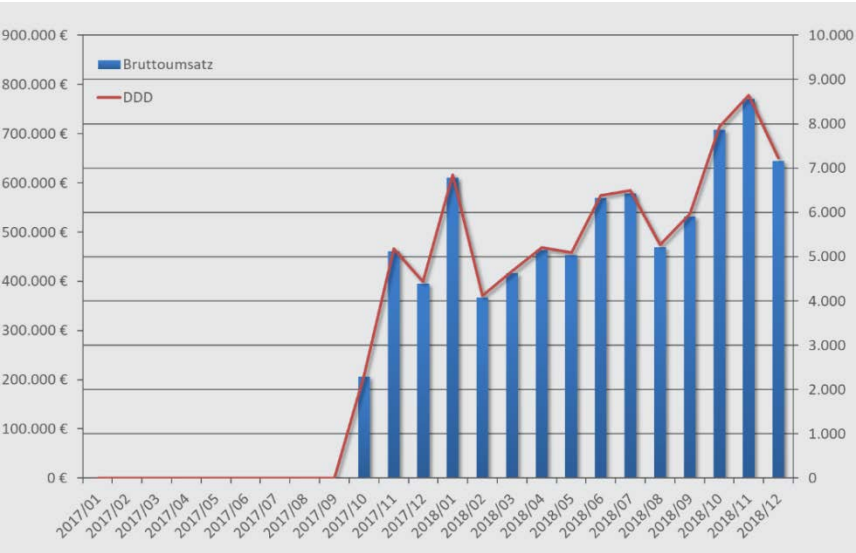
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten (4-Jahrestherapie)
zu bewertendes Arzneimittel			
Cladribin	**1,75 — 3,5 mg/kg KG 5 Tage 1x tgl. 2x/Jahr in den ersten 2 Jahren**	**10**	**28.211,61 €— 28.307,22 € (56.614,44 €)**
zVT Patientenpopulation a) Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben + Patientenpopulation b) Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (> 6 Monate adäquate Vortherapie)			
Interferon beta 1a	30 µg 1 — 3x wöch.	52	21.805,81 € — 24.605,79 € (87.223,24 € — 98.423,17 €)
Interferon beta 1-b	250 µg alle zwei Tage	182,5	17.088,73 € (68.354,93 € — 77.723,27 €)
Glatirameracetat	40 mg 3x wöch.	156	13.791,93 € (55.167,72 €)
Alemtuzumab*	12 mg 3 — 5 Tage 1x tgl.		55.355,15 € (154.994,42 €)
Fingolimod*	0,5 mg 1x tgl.	365	22.109,43 € (88.437,71 €)
Natalizumab*	300 mg 1x alle 4 Wochen		31.565,56 € (126.262,24 €)

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020
* zVT nur für Patientenpopulation b)

Versorgungsanalysen

Seit der Markteinführung im September 2017 nehmen die Verordnungszahlen von Cladribin über einen längeren Zeitraum tendenziell zu. Allerdings ist die Entwicklung nicht kontinuierlich. Dabei verändern sich die Zahlen für den Bruttoumsatz und die DDD parallel. Zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA im Mai 2018 stagnieren die Werte kurz, steigen kurz darauf aber wieder an. Den höchsten Stand im betrachteten Zeitraum erreichen die Werte mit rund 786.000 € Umsatz und rund 8.823 DDD im November 2018.

Abbildung 4.7.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Cladribin nach Monaten (2017 – 2018)



Wirkstoff und Pharmakologie

Cladribin ist ein Nukleosid-Analogon des Desoxyadenosin. Als Prodrug wird es intrazellulär aktiviert und induziert selektiv bei Lymphozyten eine Apoptose. Der genaue Wirkungsmechanismus bei Multipler Sklerose ist bisher noch nicht vollständig geklärt. Vermutlich hemmt Cladribin verschiedene Autoimmunprozesse (EMA, 2020).

Zulassung und Präparat

Cladribin (Mavenclad®) wurde im August 2017 zentral durch die Europäische Kommission für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose zugelassen (EMA, 2020). Bereits seit 1997 sind Präparate mit Cladribin für die Behandlung einer Haarzell-Leukämie auf dem Markt. Den ersten Antrag auf Zulassung bei Multipler Sklerose hatte die EMA 2011 aus Sicherheitsgründen abgelehnt (atd, 2017)

Der Wirkstoff ist in Form von Tabletten mit einem Gehalt von 10 mg Cladribin verfügbar. Die empfohlene kumulative Dosis beträgt 3,5 mg/kg KG über zwei Jah-

re, angewendet als eine Behandlungsphase von 1,75 mg/kg KG pro Jahr. Jede Behandlungsphase besteht aus zwei Behandlungswochen, eine zu Beginn des ersten Monats und eine zu Beginn des zweiten Monats des jeweiligen Behandlungsjahres. In jeder Behandlungswoche erhält der Patient abhängig vom Körpergewicht 10 mg oder 20 mg als tägliche Einmaldosis über vier bis fünf Tage. Die Fachinformation enthält detaillierte Behandlungspläne sowie Hinweise zu den Voraussetzungen für eine Behandlung. Nach Abschluss der zwei Behandlungsphasen ist keine weitere Behandlung mit Cladribin in den Jahren 3 und 4 erforderlich. Eine darüber hinausgehende Therapie nach dem vierten Jahr wurde nicht untersucht.

Die Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen und müssen unzerkaut mit Wasser geschluckt werden. Sie dürfen nicht mit Oberflächen in Berührung kommen, längerer Hautkontakt ist zu vermeiden. Nach der Einnahme der Tabletten müssen die Patienten die Hände gründlich waschen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion wurden keine spezifischen Studien durchgeführt. Bei mittelschweren oder schweren Einschränkungen wird die Anwendung von Cladribin nicht empfohlen. Bei Patienten über 65 Jahren ist Cladribin nicht untersucht.

Die Anwendung von Cladribin in Schwangerschaft und Stillzeit ist kontraindiziert, Männer und Frauen müssen während der Behandlung sowie für mindestens sechs Monate danach eine sichere Verhütungsmethode verwenden. Bei Nutzung von hormonellen Kontrazeptiva sollte während der Behandlung sowie für mindestens vier Wochen nach der letzten Dosis eines jeden Behandlungsjahres zusätzlich eine Barrieremethode verwendet werden (EMA, 2020).

Für Ärzte und Patienten stehen als Schulungsmaterial jeweils Broschüren mit Informationen zur Risikominimierung zur Verfügung.

Informationen zum Indikationsgebiet

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische Autoimmunerkrankung, die sich in Entzündungen und Demyelinisierungen des zentralen Nervensystems (ZNS) zeigt. Je nachdem, welches Areal des ZNS betroffen ist, kann die Erkrankung zu unterschiedlichen neurologischen Symptomen führen. Dazu gehören etwa Sehstörungen, Muskelschwäche in den Gliedmaßen, Empfindungsstörungen und Störungen der Bewegungskoordination.

Die Prävalenz liegt bei rund 50 bis 300 Erkrankten pro 100.000, Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Die Erkrankung manifestiert sich in der Regel im frühen

Erwachsenenalter. Zu Beginn tritt in der Regel eine einzelne Krankheitsepisode auf (klinisch isoliertes Syndrom). Kommt es im weiteren Verlauf zu weiteren Schüben, bezeichnet man diese Form als schubförmig remittierende MS (*relapsing remitting multiple sclerosis*, RRMS). Die RRMS ist die häufigste Form der MS und tritt bei etwa 85 % der MS-Patienten auf. Im späteren Krankheitsverlauf kann sich daraus das sich zunehmend verschlechterndes Krankheitsbild der sekundär progredienten MS (*secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS) entwickeln. Bei etwa 15 % der an MS Erkrankten schreitet die Erkrankung von Anfang an kontinuierlich fort. Diese Verlaufsform wird auch als primär progrediente MS (*primary progressive multiple sclerosis*, PMSS) bezeichnet.

Wie die Erkrankung genau entsteht, ist bisher noch nicht vollständig geklärt. Sowohl Umwelteinflüsse als auch genetische und epigenetische Faktoren scheinen eine Rolle zu spielen. In der Pathogenese kommt vermutlich dem adaptiven Immunsystem mit T- und B-Lymphozyten eine Schlüsselposition zu, aber auch Reaktionen des angeborenen Immunsystems tragen zur Entstehung und zum Fortschreiten der Erkrankung bei (Reich et al., 2018; Thompson et al., 2018).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung für die Indikation Multiple Sklerose beruht auf der pivotalen randomisierten kontrollierten doppelblinden multizentrischen Phase-3-Studie CLARITY und der Verlängerungsstudie CLARITY Extension (EMA, 2017).

An der dreiarmigen Studie CLARITY nahmen 1326 Patienten mit schubförmig remittierender MS im mittleren Alter von knapp 40 Jahren teil, etwa zwei Drittel waren Frauen. Im Durchschnitt bestand die Erkrankung bei ihnen bereits seit acht bis neun Jahren, etwa 30 % hatten zuvor bereits eine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten. Ausgeschlossen waren Patienten, die zuvor auf zwei oder mehr krankheitsmodifizierende Therapien nicht angesprochen hatten oder zuvor mit Immunsuppressiva, Immunglobulinen oder Plasmapherese behandelt worden waren.

Sie erhielten über einen Zeitraum von 96 Wochen eine von zwei Dosierungen Cladribin oder Placebo. Cladribin wurde zyklisch verabreicht, jeweils 10 mg oder 20 mg einmal täglich über die ersten vier bis fünf Tage eines Zeitraums von 28 Tagen. In der ersten Behandlungsphase über 48 Wochen erhielten Patienten in den Cladribin-Armen entweder zwei oder vier Behandlungszyklen, entsprechend einer kumulativen Dosis von 3,5 oder 5,25 mg/kg KG, die jeweils an Tag 1 und dann in den Wochen 5, 9 und 13 begannen. In der zweiten Behandlungsphase über weitere 48 Wochen erhielten beide Cladribin-Gruppen jeweils zwei Behandlungszyklen.

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit Rückfall nach 96 Wochen. Ein Rückfall war definiert als eine Zunahme von zwei Punkten auf mindestens einer funktionellen Skala oder eine Zunahme von einem Punkt auf mindestens zwei funktionellen Skalen (außer Veränderungen der Blasen- oder Darmfunktion sowie der kognitiven Funktion) der Kurtzke *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), die nicht von Fieber begleitet waren, für mindestens 24 Stunden anhielten und denen mindestens 30 Tage mit einem stabilen oder verbesserten klinischen Zustand vorausgegangen waren.

Die annualisierte Rückfallquote lag bei 0,14 mit Cladribin 3,5 mg, bei 0,15 mit Cladribin 5,25 mg und bei 0,33 mit Placebo. Der Unterschied zwischen den Cladribin-Gruppen und Placebo war jeweils statistisch signifikant (Giovannoni et al., 2010).

In der sich anschließenden Verlängerungsstudie CLARITY Extension nahmen 806 Patienten über weitere 96 Wochen teil. Wer in CLARITY Placebo erhalten hatte, bekam in der Verlängerungsstudie Cladribin in einer kumulativen Dosis von 3,5 mg/kg KG. Die Patienten aus den Cladribin-Armen wurden im Verhältnis 2:1 auf Cladribin in einer kumulativen Dosis von 3,5 mg/kg KG oder Placebo randomisiert. Wirksamkeitsendpunkte wurden nur explorativ geprüft. Dabei zeigte sich, dass eine Behandung über vier Jahre nicht zu besseren klinischen Erfolge führte als eine Behandlung über zwei Jahre (EMA, 2017; Giovannoni et al., 2018).

In den Zulassungsstudien gehörten zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelereignissen Lymphopenie, Infektionen mit Herpes zoster, Ausschlag, Haarausfall und Neutropenie (EMA, 2017).

Während der Behandlung ist eine regelmäßige Überwachung der Lymphozytenzahl notwendig. Da das Risiko für schwerwiegende Infektionen während der Behandlung steigt, müssen vor Beginn eine HIV-Infektion, eine aktive Tuberkulose und eine aktive Hepatitis ausgeschlossen werden. Ebenso muss vor Beginn der beiden Behandlungszyklen ein Screening auf latente Infektionen erfolgen und bei aktiven Infektionen der Behandlungsbeginn verschoben werden.

Die Fachinformation weist auf die möglichen Risiken einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie und malignen Erkrankungen hin (EMA, 2020).

Der pU wurde beauflagt, für Ärzte und Patienten Schulungsmaterial zu erstellen, um die besonderen Risiken zu adressieren. Für beide Gruppen steht jeweils eine Broschüre zur Verfügung, die insbesondere über das Risiko für schwerwiegende Infektionen, notwendige Kontrollen und die Notwendigkeit der Schwangerschaftsverhütung informiert (EMA, 2017).

Leitlinienempfehlungen

Derzeit existiert keine gültige deutsche Leitlinie zur Behandlung der MS. Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie aus dem Jahr 2014 wird derzeit überarbeitet.

Die britische NICE-Leitlinie empfiehlt Cladribin als eine von mehreren Behandlungsoptionen bei Erwachsenen mit hochaktiver Multipler Sklerose, wenn die Erkrankung sich rasch entwickelt oder auf eine Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie unzureichend angesprochen hat (NICE, 2019).

Die gemeinsame Leitlinie des *European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS) and der *European Academy of Neurology* (EAN) nennt Cladribin als eine von mehreren Behandlungsoptionen, je nach Patienteneigenschaften und Schweregrad, bei aktiver RRMS sowie bei SPMS (Montalban et al., 2018).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Für die frühe Nutzenbewertung von Cladribin wurden für erwachsene Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose zwei Subgruppen gebildet, für die jeweils unterschiedliche zVT herangezogen wurden.

Als Subgruppe a) wurden Patienten betrachtet, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten hatten. Als zVT wurden Interferonβ-1a, Interferonβ-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung definiert.

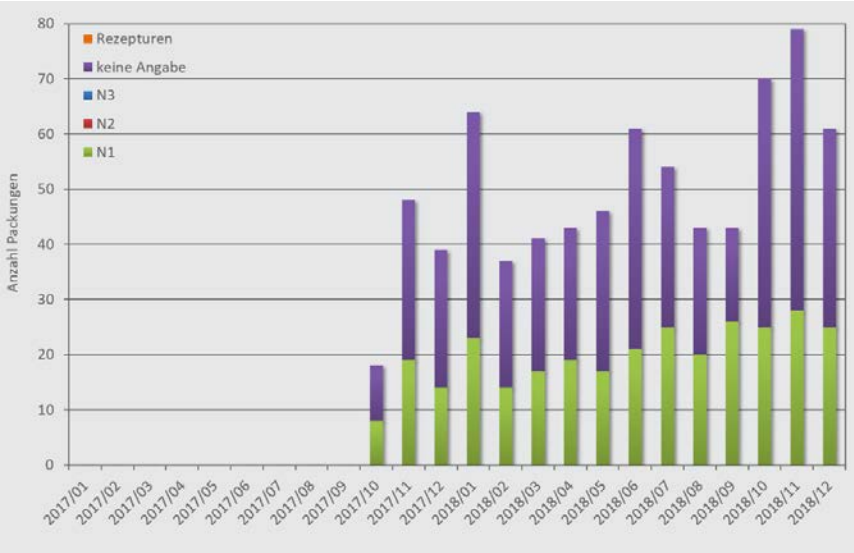
Als Subgruppe b) wurden Patienten betrachtet, bei denen die Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie hochaktiv ist. Als zVT wurden Alemtuzumab, Fingolimod, Natalizumab oder, sofern angezeigt, ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferonβ-1a oder Interferonβ-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung) definiert.

Im Mai 2018 kam der G-BA zu dem Beschluss, dass für beide Subgruppen ein **Zusatznutzen nicht belegt** ist. Als tragende Gründe wurden angeführt, dass für Subgruppe a) der pU keine geeigneten Daten für einen direkten Vergleich mit der zVT vorlegte und einen indirekten Vergleich nicht anstrebte. Für Subgruppe b) wurde ein indirekter Vergleich mit Fingolimod über den Brückenkomparator Placebo angestrebt. Hier legte der pU allerdings nur Daten für die Endpunktkategorie Morbidität vor, Daten für die Endpunktkategorien Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen fehlten. Zudem ist es unsicher, ob die Studienpopulationen der verglichenen Studien hinreichend ähnlich waren. Damit folgte der G-BA dem Gutachten des IQWiG (G-BA, 2018).

Versorgungsanalysen

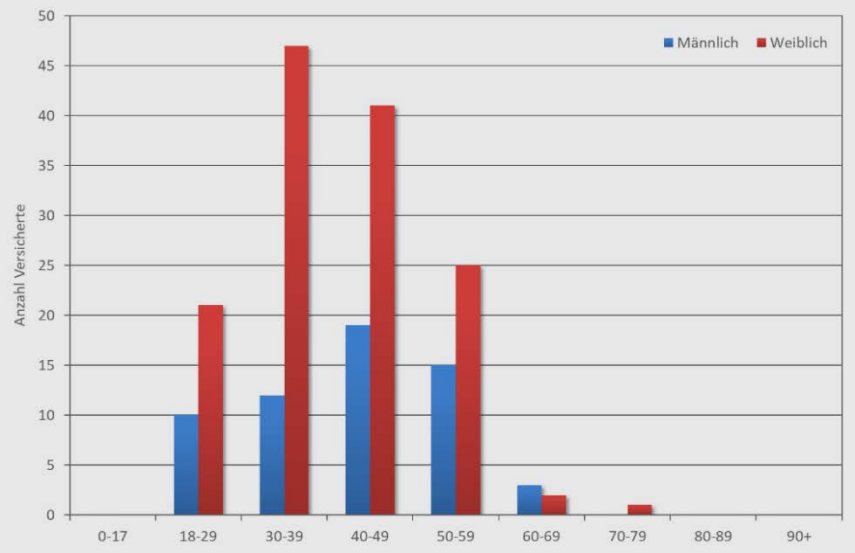
Im betrachteten Zeitraum liegt die Anzahl der verordneten Packungen pro Monat im zweistelligen Bereich. Da für rund die Hälfte keine Angaben zu den verordneten Normgrößen vorliegen, lassen sich in diesem Bereich keine aussagekräftigen Verordnungsanalysen erstellen. Die Entwicklung für die Gesamtzahl der Packungen folgt im Wesentlichen der Entwicklung der DDD und der Bruttoumsätze. Die meisten Packungen werden im betrachteten Zeitraum mit 79 Stück im November 2018 verordnet.

Abbildung 4.7.2: Verordnete Packungen Cladribin je Monat nach Packungsgröße (2017 – 2018)



Gemäß der Geschlechterverteilung beim Krankheitsbild Multiple Sklerose haben 2018 in nahezu allen Altersgruppen mehr weibliche als männliche Versicherte mindestens eine Verordnung Cladribin erhalten. Die meisten Verordnungen wurden für Versicherte in den Altersgruppen 30 bis 49 Jahre ausgestellt. Auf die Gruppe der Versicherten unter 18 Jahren entfällt keine Verordnung, was zum einem dem Zulassungsstatus von Cladribin, zum anderen aber auch dem typischen Manifestationsalter einer Multiplen Sklerose im jungen Erwachsenenalter entspricht.

Abbildung 4.7.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Cladribin nach Alter und Geschlecht (2018)



Quellen

atd – arznei-telegramm Datenbank. (2017). Wirkstoff: Cladribin. https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?art=mono&nummer=57503&ord=uaw, letzter Zugriff: 25.03.2020.

EMA – European Medicines Agency. (2017). EPAR (Public Assessment Report) Mavenclad. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mavenclad, letzter Zugriff: 25.03.2020.

EMA – European Medicines Agency. (2020). Fachinformation Mavenclad® (Stand Januar 2020). https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_en.pdf, letzter Zugriff 17.07.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cladribin (Hochaktive schubförmige Multiple Sklerose). https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/334/, letzter Zugriff: 25.03.2020.

Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS et al. (2010). A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 362(5): 416–426.

Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, et al. (2018). Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. Mult Scler 24(12): 1594–1604.

Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D et al. (2018). ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Mult Scler 24(2): 96–120.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2019). Cladribine for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. https://www.nice.org.uk/guidance/ta616, letzter Zugriff: 17.07.2020.

Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA (2018). Multiple sclerosis. N Engl J Med 378: 169-180.

Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O (2018). Mult Scler 391(10130): 1622-1636.

Prescrire Int. (2018). Oral cladribine (Mavenclad) and multiple sclerosis. Prescrire Int. 27, 207.

4.8 Dimethylfumarat

Handelsname: Skilarence®	**Pharmazeutischer Unternehmer:**
Indikation: Psoriasis vulgaris	**Almirall Hermal GmbH**
ATC-Code: D05BX02	**Markteinführung: September 2017**
Darreichungsform: Filmtabletten	**DDD: 0,48 g** ▼

Bewertung

Dimethylfumarat ist ein Fumarsäureester mit immunmodulierenden und entzündungshemmenden Eigenschaften. Der Wirkungsmechanismus bei Psoriasis ist jedoch nicht vollständig geklärt. Vermutet wird, dass durch Wechselwirkung mit intrazellulär reduziertem Glutathion der Zellstoffwechsel so verändert wird, dass weniger entzündungsfördernde Stoffe produziert werden und die Hyperproliferation der epidermalen Keratinozyten gebremst wird (Fachinformation Skilarence®, 2019; arznei-telegramm, 2017).

Fumarsäureester werden schon seit 1959 zur Psoriasisbehandlung eingesetzt. Im Jahr 1994 wurde eine Kombination aus den Fumarsäureestern, Dimethylfumarat und Ethylhydrogenfumarat-salzen (Fumaderm®) zur systemischen Behandlung der Psoriasis vulgaris in Deutschland zugelassen – zunächst nur bei schwerer Schuppenflechte, seit 2008 auch bei mittelschwerer (arznei-telegramm, 2017). Für die Wirkung dieser Kombination wird hauptsächlich Dimethylfumarat verantwortlich gemacht. Im Juni 2017 wurde Dimethylfumarat als Monopräparat in Form von magensaftresistenten Tabletten (Skilarence®) zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris bei Patienten, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen, von der europäischen Arzneimittelbehörde EMA zugelassen. Da es sich um einen bekannten Wirkstoff handelt, erfolgte die Zulassung zum einen auf der Basis einer neu durchgeführten Phase-III-Studie, zum anderen wurden aber auch publizierte Daten zur Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit, die für das Gemisch aus Fumarsäureestern vorliegen, herangezogen (EMA, 2017; CHMP, 2017). Als Tecfidera® ist Dimethylfumarat zudem zur oralen Behandlung der schubförmigen remittierenden Multiplen Sklerose seit 2014 im Handel.

Das Mittel darf nur in langsam steigender Dosierung angewendet werden, um die Magen-Darm-Verträglichkeit zu verbessern. Die Dosis sollte zwei Monate lang schrittweise gesteigert werden. Hierfür stehen zwei Dosierungen – 30 mg und 120 mg – zur Verfügung. In der ersten Woche wird täglich eine 30 mg-Tablette (abends) eingenommen, in der zweiten Woche zweimal täglich eine 30 mg-Tablette (morgens und abends), in der dritten Woche dreimal täglich eine 30 mg-Tablette (morgens, mittags und abends). Ab der vierten Woche wird die Behandlung auf eine einzige Tablette mit 120 mg (abends) umgestellt. Wenn sich das

Hautbild ausreichend verbessert hat, wird die Dosis schrittweise auf die geringstmögliche Menge abgesenkt.

Die Zulassung beruht im Wesentlichen auf der BRIDGE-Studie, einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden Dreiarmstudie über einen Zeitraum von 16 Wochen mit einem Vergleich von Dimethylfumarat mit der Fumarsäureesterkombination Fumaderm® sowie einer Placebogruppe (Mrowietz et al., 2017). Bis bei Fumarsäureestern die volle Wirksamkeit eintritt, dauert es durchschnittlich länger als bei anderen zur Induktionstherapie eingesetzten Psoriasis-Mitteln, weshalb eine Endpunkterhebung nach 16 Wochen gewählt wurde.

671 Patienten mit mäßiger bis schwerer Psoriasis mit oder ohne systemischer Vorbehandlung wurden randomisiert (Dimethylfumarat n = 267; Fumaderm® n = 273; Placebo n = 131). Eine mindestens 75 %ige Verbesserung des PASI (PASI 75-Ansprechen) wurde als primärer Endpunkt gewählt. Als zweiter primärer Endpunkt wurde zusätzlich die standardisierte globale Einschätzung des Arztes (*Physicians`s Global Assessment*, PGA) erhoben.

Den primären Endpunkt (PASI 75) erreichten nach 16 Wochen 37,5 % der Patienten, die mit Dimethylfumarat behandelt worden waren, im Vergleich zu 15,3 % unter Placebo und 40,3 % unter Fumaderm®. Auch beim zweiten primären Endpunkt schneidet Fumaderm® numerisch etwas besser ab als Dimethylfumarat. Nach 16 Wochen hatten 33,0 % der Patienten in der Dimethylfumaratgruppe ein „erscheinungsfreies oder nahezu erscheinungsfreies“ Hautbild im Vergleich zu 37,4 % in der Fumaderm®-Gruppe und 13,0 % in der Placebogruppe. Beide Mittel sind Placebo signifikant überlegen. Für Skilarence® wird nach hierarchischer Testung zudem eine Nichtunterlegenheit gegenüber Fumaderm® errechnet.

Als Nichtunterlegenheitsgrenze wurde eine Differenz von 15 % beim PASI 75 gewählt, bei einer angenommenen Differenz zu Placebo von 40 %. Tatsächlich betrug die Differenz zu Placebo jedoch nur 22 %. Die EMA kritisiert aus diesem Grund die Höhe der Nichtunterlegenheitsgrenze, die der Behörde angesichts des tatsächlichen Unterschieds zu Placebo unangemessen hoch erscheint. Es wurde zudem in der BRIDGE-Studie eine Abbruchrate von 15 % angenommen, tatsächlich scheiden jedoch mehr als doppelt so viele Teilnehmer vorzeitig aus. Durch die hohe Abbruchrate könnten potenzielle Unterschiede zwischen den aktiven Behandlungsgruppen verwischt worden sein (arznei-telegramm, 2017).

Nach Ansicht der Behörde weisen die Daten aber zumindest auf eine ähnliche Wirksamkeit hin. Beide Mittel sollen gemäß EMA zudem hinreichend vergleichbar sein, um publizierte Erfahrungen zu Fumaderm®, unter anderem zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit, auf das Monopräparat zu übertragen. Wird das Mittel nach 16 Wochen abgesetzt, bleibt nach Ansicht der EMA “*a considerable extent of*

the treatment effect" über den Zeitraum von bis zu einem Jahr erhalten, wobei die Aussagekraft durch *Drop-outs* reduziert ist (EMA, 2017).

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind gastrointestinale Beschwerden (Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen) und Hitzegefühle bzw. Erröten (Flush). Bis zu 60 von 100 Behandelten leiden insbesondere in den ersten Wochen nach Therapiebeginn unter diesen Beschwerden. Lymphopenien treten bei 10 von 100 Behandelten auf (Fachinformation Skilarence®, 2019). In der Mehrzahl der Fälle ist die Lymphopenie nur leicht ausgeprägt und vorübergehend (Smith, 2017). In Einzelfällen trat unter der Behandlung mit der Kombination aus Fumarsäureestern (Fumaderm®) wie auch unter Dimethylfumarat in der MS-Therapie bei anhaltender mäßiger bis schwerer Lymphopenie eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) auf (Fachinformation Fumaderm®, 2020; Fachinformation Tecfidera®, 2020). PML ist eine durch das John-Cunningham-Virus (JVC) hervorgerufene opportunistische Gehirninfektion, die tödlich verlaufen oder zu schwerer Behinderung führen kann. Anzeichen hierfür können Denk- und Orientierungsstörungen, Sinnestäuschungen und Verwirrtheit sein, aber auch neurologische Defizite wie eine gestörte Empfindungsfähigkeit auf einer Körperseite.

Bei der Behandlung mit Dimethylfumarat müssen die vorgesehenen, regelmäßigen Blutbildkontrollen strikt eingehalten werden. Sinkt die Leukozytenzahl unter einen bestimmten Wert, muss die Dosis verringert bzw. das Mittel abgesetzt werden. Auch die Leber- und Nierenwerte müssen regelmäßig überprüft werden. Im November 2015 versandte der pU von Fumaderm® einen Rote-Hand-Brief mit Maßnahmen zur Senkung des Risikos einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie, in dem vierwöchige Blutbildkontrollen gefordert werden (Biogen, 2015).

Dimethylfumarat wurde vom G-BA für die Indikation Plaque-Psoriasis im Jahr 2016 bewertet. **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt**, weder für die Patientenpopulation A (Ersttherapie-Kollektiv mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für das eine systemische und/oder Phototherapie geeignet ist) noch für die Patientenpopulation B (Patienten, bei denen andere systemische Therapien erfolglos, unverträglich oder kontraindiziert waren) (G-BA, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
bekannter Wirkstoff mit neuer Indikation, als Bestandteil eines Kombinationsmittels schon länger verfügbar	kein Zusatznutzen festgestellt	z.T. 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
–	Mittel der Reserve	–	–	–

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Dimethylfumarat	**120 — 720 mg 1 — 3x tgl.**	**365**	**968,97 €— 5.813,79 €**
zVT Patientenpopulation A Systemische Therapie notwendig			
Fumarsäureester	120 — 720 mg 1 — 3x tgl.	365	1.068,96 €— 6.413,74 €
Ciclosporin	2,5 — 5 mg/kg KG 2x tgl.	365	2.344,98 € — 4.958,89 €
Methotrexat	7,5 — 30 mg 1x wöch.	52	50,44 € — 1.452,58 €
Secukinumab	300 mg 1x monatl.	12	21.111,56 €
zVT Patientenpopulation B Systemische Therapie mit Ciclosporin, MTX od. orale PUVA unzureichend wirksam bzw. vorliegen von Kontraindikationen oder Auftreten von UAW unter dieser Therapie			
Adalimumab	40 mg alle 2 Wochen	26	12.153,79 € — 23.073,05 €
Infliximab	5 mg/kg KG alle 8 Wochen	6,5	14.585,79 € — 18.979,12 €
Ustekinumab	45 mg alle 12 Wochen	4,3	22.302,47 €
Secukinumab	s.o.	s.o.	s.o.

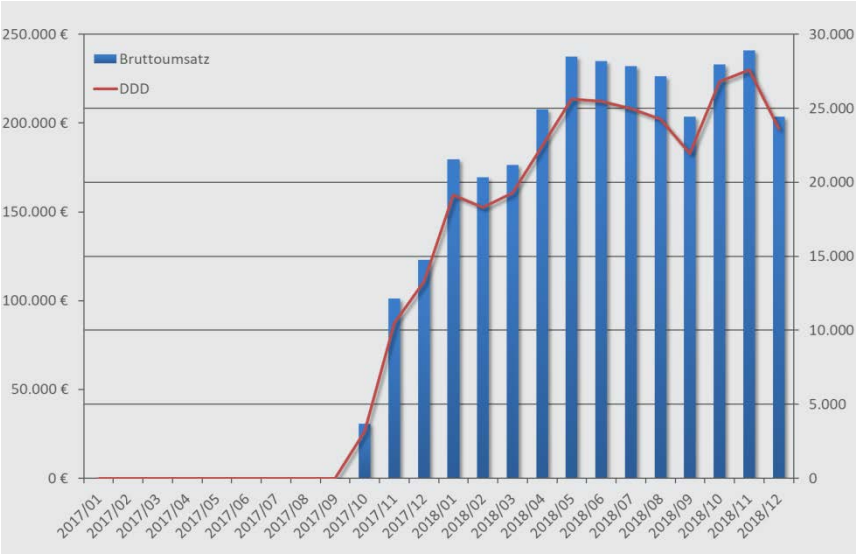
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

Versorgungsanalysen

In den ersten Monaten nach der Markteinführung im September 2017 stieg die Verordnung von Dimethylfumarat steil an, obwohl das Nutzenbewertungsverfahrens des G-BA keinen Zusatznutzen festgestellt hatte. Dies lässt sich möglicherweise durch die im Vergleich zu Fumaderm® knapp 10 % geringeren Kosten erklären (arznei-telegramm, 2017). In den ersten Monaten 2018 wird mit ca. 19.000

DDD und Kosten von rund 170.000 € monatlich ein erstes Plateau erreicht. In der zweiten Jahreshälfte 2018 kommt es zu einem Anstieg der Verordnungen auf rund 25.000 bis 28.000 DDD und Bruttokosten von rund 240.000 €.

Abbildung 4.8.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Dimethylfumarat nach Monaten (2017 – 2018)



Wirkstoff und Pharmakologie

Ursache der Plaque-Psoriasis ist eine komplexe Autoimmunreaktion, bei der T-Lymphozyten, dendritische Zellen und Zytokine eine zentrale Rolle spielen. Charakteristisch ist die Dysfunktion verschiedener Immunzellen, eine Hyperproliferation der epidermalen Keratinozyten begleitet von der Migration proinflammatorischer Mediatoren und deren gesteigerter Expression (Boehncke & Schön, 2015).

Dimethylfumarat ist ein Fumarsäureester mit immunmodulierenden und entzündungshemmenden Eigenschaften. Der Wirkungsmechanismus bei Psoriasis ist jedoch nicht vollständig geklärt. Es wird angenommen, dass die Wirkung hauptsächlich auf der Wechselwirkung mit intrazellulär reduziertem Glutathion beruht, wodurch sich eine Hemmung des nukleären Transkriptionsfaktors NF-κB und eine Verschiebung im Profil der T-Helferzellen ergeben soll. Der Zellstoffwechsel wird dadurch so verändert, dass weniger entzündungsfördernde Stoffe produziert wer-

den und die Hyperproliferation der epidermalen Keratinozyten gebremst wird (Fachinformation Skilarence®, 2019; a-t, 2017).

Zulassung und Präparat

Fumarsäureester werden schon seit 1959 zur Psoriasisbehandlung eingesetzt. Im Jahr 1994 wurde dann eine Kombination aus den Fumarsäureestern Dimethylfumarat und Ethylhydrogenfumaratsalzen (Fumaderm®) zur systemischen Behandlung der Psoriasis vulgaris in Deutschland zugelassen – zunächst nur bei schwerer Schuppenflechte, seit 2008 auch bei mittelschwerer (a-t, 2017). Für die Wirkung dieses Fumarsäureestergemischs wird hauptsächlich Dimethylfumarat verantwortlich gemacht (Landeck et al., 2018). Im Juni 2017 wurde Dimethylfumarat als Monopräparat in Form von magensaftresistenten Tabletten (Skilarence®) zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris bei Patienten, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen, von der EMA zugelassen. Da es sich um einen bekannten Wirkstoff handelt, erfolgte die Zulassung zum einen auf der Basis einer neu durchgeführten Phase-III-Studie, zum anderen wurden aber auch publizierte Daten zur Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit, die für das Gemisch aus Fumarsäureestern vorliegen, herangezogen (EMA, 2017). Als Tecfidera® ist Dimethylfumarat zudem zur oralen Behandlung der schubförmigen remittierenden Multiplen Sklerose seit 2014 im Handel.

Bei der Behandlung mit Dimethylfumarat sind die zahlreichen und regelmäßigen Kontrolluntersuchungen der Blut-, Leber- und Nierenwerte strikt einzuhalten. Blutbild und Urin müssen vor Beginn der Behandlung untersucht werden, dann alle drei Monate. Sinkt die Lymphozytenkonzentration unter 1000/µl, muss eine monatliche Blutbildkontrolle erfolgen, bei Werten unter 700/µl muss die Behandlung sofort abgebrochen werden (Fachinformation Skilarence®, 2019). Im November 2015 versandte der pU von Fumaderm® einen Rote-Hand-Brief mit Maßnahmen zur Senkung des Risikos einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie, in dem vierwöchige Blutbildkontrollen gefordert werden (Biogen, 2015).

Das Mittel darf nur in langsam steigender Dosierung angewendet werden, um das Risiko für unerwünschte Wirkungen gering zu halten. Die Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit soll dazu beitragen, die Magen-Darm-Verträglichkeit zu verbessern. Die Dosis sollte zwei Monate lang schrittweise gesteigert werden. Hierfür stehen zwei Dosierungen – 30 mg und 120 mg – zur Verfügung.

In der ersten Woche wird täglich eine 30 mg-Tablette (abends) eingenommen, in der zweiten Woche zweimal täglich eine 30 mg-Tablette (morgens und abends), in der dritten Woche dreimal täglich eine 30 mg-Tablette (morgens, mittags und abends). Ab der vierten Woche wird die Behandlung auf eine einzige Tablette mit

120 mg (abends) umgestellt. Wenn sich das Hautbild ausreichend verbessert hat, wird die Dosis schrittweise auf die geringstmögliche Menge abgesenkt.

Wenn eine schwere Erkrankung im Magen-Darm-Bereich, z. B. Geschwüre oder Entzündungen, oder eine schwere Störung der Leber oder Nierenfunktion vorliegt, darf Dimethylfumarat nicht angewendet werden. Medikamente mit bekanntermaßen schädlichem Einfluss auf die Nieren dürfen nicht gleichzeitig mit Dimethylfumarat angewendet werden (Fachinformation Skilarence®, 2019).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die Plaque-Psoriasis ist mit einer Prävalenz von rund 2 % in der europäischen Bevölkerung eine häufige Hauterkrankung. Bei über 90 % kommt es zu einem chronischen Verlauf. Es handelt sich um eine entzündliche Hauterkrankung, die sich durch rötlich erhabene Hautläsionen mit silbrig-weißer Schuppung bemerkbar macht. Häufig juckt die erkrankte Haut auch. Betroffen sind oft Kopf, Ellbogen, Knie und Rücken. Auch hinter den Ohren, an Händen, Füßen oder am Bauchnabel bilden sich häufig Plaques. Die Erkrankung verläuft typischerweise in Schüben. Phasen ausgeprägter Symptome wechseln sich mit Phasen ab, in denen die Erkrankung kaum Probleme macht. Heilbar ist die Autoimmunerkrankung mit genetischer Komponente bisher nicht, die zur Verfügung stehenden Behandlungen können lediglich die Symptome lindern (Boehncke & Schön, 2015). Bei bis zu 30 % der Patienten mit Plaque-Psoriasis entwickelt sich im Laufe der Zeit auch eine Psoriasis-Arthritis, dabei betrifft die Entzündung neben der Haut noch andere Teile des Körpers. Häufig beteiligt sind die peripheren distalen Gelenke, die Wirbelsäule, Sehnen (z. B. die Achillessehne), Finger oder Zehen als Ganzes (Daktylitis) und die Finger- oder Fußnägel (Ritchlin et al., 2017).

Bei der überwiegenden Mehrheit der Psoriasis-Patienten (70 bis 80 %) ist die Erkrankung lediglich leicht ausgeprägt und die Symptome können durch eine topische Therapie mit Emollienzien (wirkstofffreie Salbengrundlagen sowie topische Zubereitungen von Harnstoff und Salicylsäure), Glukokortikoiden und Vitamin D3-Analoga ausreichend behandelt werden. Sind mehr als 5 bis 10 % der *Body Surface Area* (BSA) betroffen oder bestimmte Bereiche wie das Gesicht, die Handinnenfläche oder die Fußsohle, handelt es sich um mittelschwere bis schwere Formen. Für diese werden die Ultraviolett (UV)-Bestrahlung (Phototherapie), die Photochemotherapie (Psoralen plus UV-A, PUVA) oder eine systemische Therapie eingesetzt. Für die systemische Therapie stehen konventionelle Wirkstoffe (Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat, Acitretin) und verschiedene Biopharmazeutika zur Verfügung. Neben den schon länger verfügbaren Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha-Hemmstoffen Etanercept, Infliximab und Adalimumab sind seit einigen Jahren

auch verschiedene Interleukin-Hemmstoffe wie Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab zugelassen (Feldman, 2020a; Nast et al., 2017).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Ein Cochrane-*Review* aus dem Jahr 2015 kommt auf Basis von sechs Studien mit insgesamt lediglich 544 Patienten zwar zu dem Schluss, dass Fumarsäureester – nicht speziell Dimethylfumarat – eine im Vergleich zu Placebo überlegene Wirksamkeit bei Psoriasis vulgaris haben. Allerdings war die Qualität der Evidenz insgesamt gering. Vier der sechs eingeschlossenen Studien waren lediglich als Zusammenfassung oder Kurzmitteilung veröffentlicht, so dass eine Metaanalyse der Daten nicht möglich war. Alle Studien hatten nur wenige Teilnehmer und liefern Daten lediglich über begrenzte Zeiträume. Für Dimethylfumarat als Monosubstanz wurden nur zwei Studien eingeschlossen, beide sind nur als Kongresszusammenfassung veröffentlicht (Atwan et al., 2015).

In einer älteren Studie mit 45 Psoriasispatienten wurde Dimethylfumarat über vier Monate mit einer Kombination aus Fumarsäureestern verglichen (Nieboer et al., 1990). Diese direkte Vergleichsstudie war allerdings nicht auf den Nachweis der Nichtunterlegenheit angelegt. In beiden Behandlungsgruppen kam es bei der Hälfte der Patienten zu einer erheblichen Verbesserung, was durch das Fehlen einer Placebogruppe jedoch in seiner Bedeutung schwer einzuschätzen ist.

Durch die BRIDGE-Studie, eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Dreiarmstudie über einen Zeitraum von 16 Wochen mit einem Vergleich von Dimethylfumarat mit der Furmarsäureesterkombination Fumaderm® sowie einer Placebogruppe hat sich die Datenlage sowohl für das Fumarsäureestergemisch als auch für Dimethylfumarat entscheidend verbessert (Mrowietz et al., 2017; a-t, 2017). Bis die volle Wirksamkeit eintritt, dauert es bei Fumarsäureestern durchschnittlich länger als bei anderen Mitteln zur Induktionstherapie, weshalb eine Endpunkterhebung nach 16 Wochen gewählt wurde.

704 Patienten mit mäßiger bis schwerer Psoriasis mit oder ohne systemischer Vorbehandlung wurden randomisiert (Dimethylfumarat n = 267; Fumaderm® n = 273; Placebo n = 131). Die Mehrheit hatte eine lediglich moderate Ausprägung des Krankheitsbildes. Berichtet werden nur die Ergebnisse für das *Full-Analysis-Set* (671 Patienten mit mindestens einer Studiendosis), das entspricht rund 95 % der ursprünglich randomisierten Teilnehmer. Wie für eine Nichtunterlegenheitsstudie zusätzlich gefordert, wurde auch *per-protocol* ausgewertet, ohne dass die Ergebnisse berichtet werden. Sie sind jedoch nach Aussage der Autoren mit dem *Full-Analysis-Set* konsistent. Eine mindestens 75 %ige Verbesserung des PASI (PASI 75-Ansprechen) gilt als klinisch anzustrebendes Therapieziel und wurde als primärer

Endpunkt gewählt. Als zweiter primärer Endpunkt wurde zusätzlich die standardisierte globale Einschätzung des Arztes (*Physicians's Global Assessment*, PGA) erhoben.

Den primären Endpunkt (PASI 75) erreichten nach 16 Wochen 37,5 % der Patienten, die mit Dimethylfumarat behandelt worden waren, im Vergleich zu 15,3 % unter Placebo und 40,3 % unter Fumaderm®. Auch beim zweiten primären Endpunkt schneidet Fumaderm® numerisch etwas besser ab als Dimethylfumarat. Nach 16 Wochen hatten 33,0 % der Patienten in der Dimethylfumaratgruppe ein „erscheinungsfreies oder nahezu erscheinungsfreies" Hautbild im Vergleich zu 37,4 % in der Fumaderm®-Gruppe und 13,0 % in der Placebogruppe. Beide Mittel sind Placebo signifikant überlegen. Für Dimethylfumarat wird nach hierarchischer Testung zudem eine Nichtunterlegenheit gegenüber dem Fumarsäureestergemisch errechnet.

Als Nichtunterlegenheitsgrenze wurde eine Differenz von 15 % beim PASI 75 gewählt, bei einer angenommenen Differenz zu Placebo von 40 %. Tatsächlich betrug die Differenz zu Placebo jedoch nur 22 %. Die EMA kritisiert aus diesem Grund die Höhe der Nichtunterlegenheitsgrenze, die der Behörde angesichts des tatsächlichen Unterschieds zu Placebo unangemessen hoch erscheint. Es wurde zudem in der BRIDGE-Studie eine Abbruchrate von 15 % angenommen, tatsächlich scheiden jedoch mehr als doppelt so viele Teilnehmer vorzeitig aus: in den Verumgruppen rund 38 %, trotz einschleichender Dosierung überwiegend wegen Störwirkungen. Auch in der Placebogruppe war die Abbruchrate mit knapp 30 % hoch, hauptsächlich wegen mangelnder Wirksamkeit. Durch die hohe Abbruchrate könnten potenzielle Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen verwischt worden sein (EMA, 2017; a-t, 2017).

Nach Ansicht der Behörde weisen die Daten aber zumindest auf eine ähnliche Wirksamkeit hin. Beide Mittel sollen gemäß EMA zudem hinreichend vergleichbar sein, um publizierte Erfahrungen zu Fumaderm®, unter anderem zur Langzeitwirksamkeit, auf das Monopräparat zu übertragen. Wird das Mittel nach 16 Wochen abgesetzt, bleibt nach Ansicht der EMA "*a considerable extent of the treatment effect*" über den Zeitraum von bis zu einem Jahr erhalten, wobei die Aussagekraft durch *Drop-outs* reduziert ist (EMA, 2017).

Da das Fumarsäureestergemisch vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie akzeptiert wird, liegen für das Gemisch *head-to-head*-Vergleiche über den Zeitraum von 24 Wochen mit den Interleukinhemmstoffen Secukinumab und Ixekizumab vor, in denen die neuen Mittel deutlich wirksamer waren (Sticherling et al., 2017; Reich et al., 2019).

Es fehlen Vergleichsstudien, in denen Dimethylfumarat als Monosubstanz gegen etablierte Therapien wie Methotrexat oder TNF-alpha-Hemmstoffe wie Infliximab oder Adalimumab getestet wurde.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind gastrointestinale Beschwerden (Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen) und Hitzegefühle bzw. Erröten (Flush). Bis zu 60 von 100 Behandelten leiden insbesondere in den ersten Wochen nach Therapiebeginn unter diesen Beschwerden. Lymphopenien treten bei 10 von 100 Behandelten auf (Fachinformation Skilarence®, 2019), während unter Fumaderm® sogar die Hälfte der Behandelten von einer Lymphopenie betroffen sein soll (Fachinformation Fumaderm®, 2020). In der Mehrzahl der Fälle ist die Lymphopenie nur leicht ausgeprägt und vorübergehend (Smith, 2017). In Einzelfällen trat unter der Behandlung mit der Kombination aus Fumarsäureestern (Fumaderm®) wie auch unter Dimethylfumarat in der MS-Therapie bei anhaltender mäßiger bis schwerer Lymphopenie eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) auf (Fachinformation Fumaderm®, 2020; Fachinformation Tecfidera®, 2020). PML ist eine durch das John-Cunningham-Virus (JVC) hervorgerufene opportunistische Gehirninfektion, die tödlich verlaufen oder zu schwerer Behinderung führen kann. Anzeichen hierfür können Denk- und Orientierungsstörungen, Sinnestäuschungen und Verwirrtheit sein, aber auch neurologische Defizite wie eine gestörte Empfindungsfähigkeit auf einer Körperseite. Bei der Anwendung von Dimethylfumarat bei Multipler Sklerose (Tecfidera®) wird eine Magnetresonanztomographieuntersuchung als Referenz zu Beginn der Behandlung gefordert, die bei Verdacht auf eine PML als Basiswert mit zu Rate gezogen werden kann. Dies mag aber ein Spezifikum der zugrundeliegenden Erkrankung (MS) sein – die Symptome einer PML ähneln einem MS-Schub –, so dass diese Forderung nicht unbedingt auch auf die Anwendung im dermatologischen Fachbereich übertragen werden kann. In jedem Fall sind die vorgesehenen regelmäßigen Blutbildkontrollen strikt einzuhalten. Sinkt die Leukozytenzahl unter einen bestimmten Wert, muss die Dosis verringert bzw. das Mittel abgesetzt werden.

Bei der Behandlung mit Fumaderm® wurden bei einem bis zehn von 1.000 Behandelten Auswirkungen auf die Nierenfunktion (Proteinurie) festgestellt. Vor Behandlungsbeginn und danach alle drei Monate sollte daher die Nierenfunktion überprüft werden. Sehr selten trat ein sekundäres Osteomalazie-Syndrom (Fanconi-Syndrom) auf, dann muss das Mittel abgesetzt werden (Fachinformation Fumaderm®, 2020).

Hinsichtlich der Sicherheit von Fumarsäureestern zur Langzeitbehandlung der Psoriasis vulgaris liegen keine ausreichenden Daten vor (Balak et al. 2017).

Leitlinienempfehlungen

Dem Krankheitsverlauf entsprechend erfolgt die Behandlung einer leichten Plaque-Psoriasis mit topischen Wirkstoffen. Bei mittelschwer bis schwer ausgeprägter Psoriasis ist – zumeist zusätzlich zu einer topischen Basistherapie – eine Phototherapie, eine Photochemotherapie (Psoralen plus UV-A, PUVA) oder eine systemische Therapie angezeigt. Gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris sind die Kriterien zur Auswahl der systemischen Therapie vielschichtig und die Entscheidung für oder gegen eine bestimmte Therapie soll unter Abwägung individueller Gegebenheiten erfolgen (Nast et al., 2017).

Bei der systemischen Therapie wird zwischen der konventionellen Therapie und der Therapie mit neueren Biopharmazeutika unterschieden. Zusätzlich erfolgt die Einteilung nach Erst- und Zweitlinientherapeutika.

Fumarsäureester – nicht speziell Dimethlyfumarat – werden evidenz- und konsensusbasiert bei indizierter systemischer Therapie oder Phototherapie als konventionelle *First-line*-Therapie mit einer „kann"-Empfehlung lediglich für den Einsatz in der Induktionstherapie genannt (Nast et al., 2017). In der tabellarischen Bewertung der systemischen Therapieoptionen wird von Experten die Sicherheit/Verträglichkeit der Therapie mit Fumarsäureestern in der Erhaltungstherapie besser als in der Induktionstherapie eingeschätzt und die Praktikabilität im Vergleich zu anderen systemischen Mitteln eher als mäßig angesehen. Die orale Therapie mit Fumarsäureestern ist zwar grundsätzlich einfach durchzuführen, wird jedoch durch gastrointestinale Unverträglichkeiten eingeschränkt. Zudem erfordert das besondere Dosierungsschema mit teilweise dreimal täglicher Einnahme eine gute Mitarbeit des Patienten.

Die europäische S3-Leitlinie zur systemischen Behandlung der Psoriasis vulgaris stammt aus dem Jahr 2009 – mit einem Update 2017 zu Apremilast und Secukinumab – und entspricht damit nicht mehr dem aktuellsten Stand (Pathirana et al., 2009). Dimethylfumarat wird nicht als Monosubstanz, sondern wiederum nur als Teil des Fumarsäureestergemischs Fumaderm® behandelt. Es wird festgestellt, dass nur wenige Studien ausreichender Qualität vorliegen. Dennoch werden folgende therapeutische Empfehlungen gemacht: Fumarsäureester sind wirksam für die Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, wobei die Behandlung durch gastrointestinale Beschwerden und Flush-Symptomatik limitiert wird. Die Anwendung wird in Kombination mit einer topischen Behandlung empfohlen. Es wird eine gute Langzeitsicherheit gesehen, hinsichtlich dieser letzten Aussage konnte allerdings kein Expertenkonsens erreicht werden.

Angesichts zahlreicher neuer Biopharmazeutika, für die nach GRADE bessere Evidenz vorliegt, ist der therapeutische Stellenwert von Dimethylfumarat bei der Behandlung der Psoriasis unklar (Sibidian et al., 2020).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dimethylfumarat wurde vom G-BA für die Indikation Plaque-Psoriasis im Jahr 2016 bewertet. Hierfür wurden zwei Patientenpopulationen definiert (A, B). Bei Patientenpopulation A handelt es sich um ein Ersttherapie-Kollektiv mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für das eine systemische und/oder Phototherapie geeignet ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie mit Fumarsäureestern, Ciclosporin, Methotrexat oder Secukinumab festgelegt.

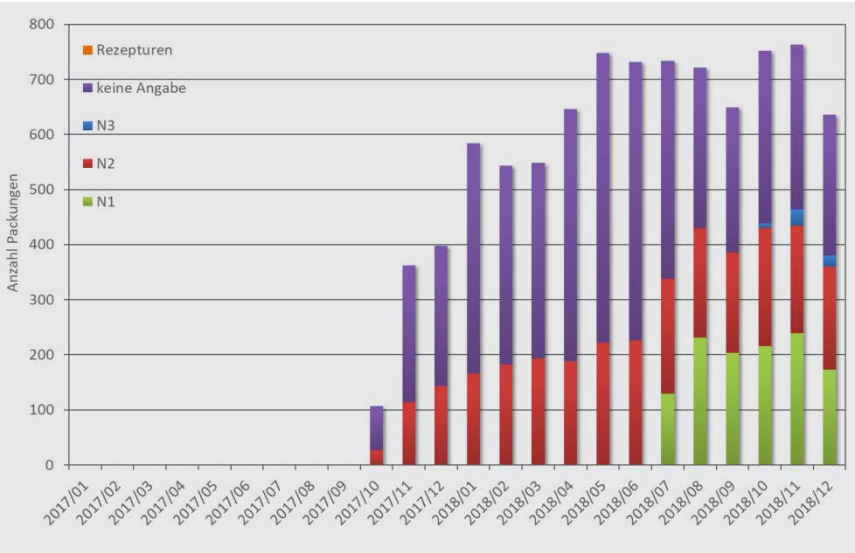
Für das Patientenkollektiv A wurde vom pU zwar die placebokontrollierte BRIDGE-Studie mit einem Vergleich von Dimethylfumarat als Monosubstanz mit dem Gemisch aus Fumarsäureestern identifiziert, aufgrund der kurzen Behandlungsdauer von 16 Wochen, die lediglich Daten zur Wirksamkeit für die Induktionstherapie liefert, wurde diese Studie jedoch nicht zur Einschätzung des Zusatznutzens herangezogen. Hintergrund dafür ist, dass im Rahmen der vorliegenden chronischen Erkrankung einer Plaque-Psoriasis zur Bewertung eines Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet wird. Aus formalen Gründen wird daher für Patientenpopulation A **kein Zusatznutzen** gesehen.

Für Patienten, bei denen andere systemische Therapien erfolglos, unverträglich oder kontraindiziert waren (Patientenpopulation B), wurde als zVT eine Therapie mit den TNF-alfa-Hemmern Adalimumab oder Infliximab oder mit den Interleukinhemmern Secukinumab oder Ustekinumab festgelegt. Da keine Daten für die Patientenpopulation B vorgelegt wurden, ist ein **Zusatznutzen** für diese Patienten **nicht belegt**.

Versorgungsanalysen

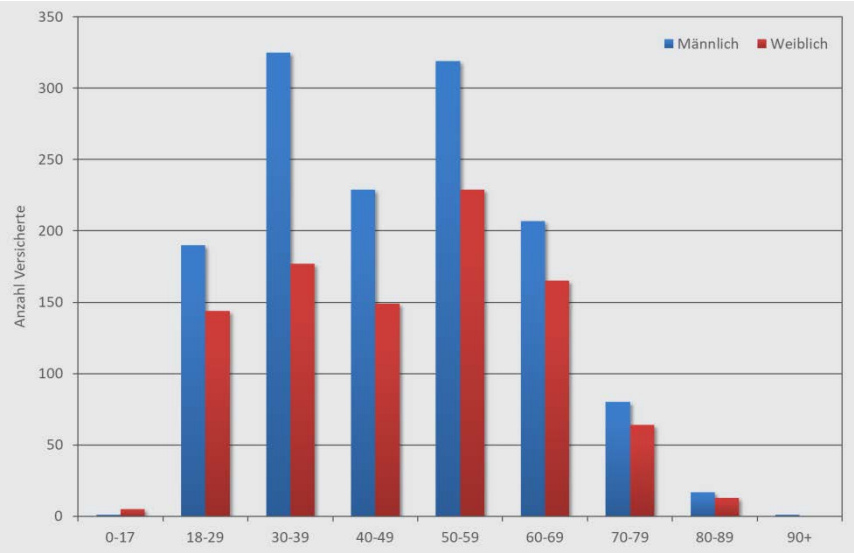
Obwohl das Nutzenbewertungsverfahren des G-BA im Jahr 2016 keinen Zusatznutzen für Dimethylfumarat festgestellt hatte, stieg seit Markteinführung im September 2017 die Anzahl der monatlich verordneten Packungen zunächst schnell an bis auf ein Plateau von rund 550 Packungen in den ersten Monaten des Jahres 2018 . Dies lässt sich möglicherweise durch die im Vergleich zu Fumaderm® knapp 10 % geringeren Kosten erklären (a-t, 2017). Danach steigen die Verordnungen weiter bis auf knapp 750 Packungen in der zweiten Jahreshälfte 2018.

Abbildung 4.8.2 Verordnete Packungen Dimethylfumarat je Monat nach Packungsgrößen (2017 – 2018)



Insgesamt wird Dimethylfumarat deutlich häufiger Männern verordnet, wobei der Unterschied bei der Verordnungshäufigkeit zwischen den Geschlechtern bei den über 70-Jährigen nur noch gering ausfällt. Psoriasis tritt zwar bei beiden Geschlechtern etwa gleich häufig auf, allerdings ist die Ausprägung bei Männern meist schwerwiegender (Boehncke & Schön, 2015). Am größten ist der Unterschied bei der Verordnungshäufigkeit zwischen Männern und Frauen bei den 30- bis 39-Jährigen: In dieser Altersgruppe, in der häufig eine Familiengründung erfolgt, bekommen etwa doppelt so viele Männer Dimethylfumarat verordnet als Frauen. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass es kaum Erfahrungen zur Anwendung von Dimethylfumarat in der Schwangerschaft und Stillzeit gibt und der Wirkstoff daher in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden soll (embryotox, 2020).

Abbildung 4.8.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Dimethylfumarat nach Alter und Geschlecht (2018)



Quellen

a-t – arznei-telegramm (2017). Neu auf dem Markt: Erstes Dimethylfumarat-Monopräparat (Skilarence) bei Psoriais. a-t, 48: 99-101.

Atwan A, Ingram JR, Abbott R, Kelson MJ, Pickles T, Bauer A et al. (2015). Oral fumaric acid esters for psoriasis. Cochrane Database Syst Rev 8 : CD010497.

Balak DM, Fallah Arani S, Hajdarbegovic E, Hagemans CA, Bramer WM, Thio HB et al. (2016). Efficacy, effectiveness and safety of fumaric acid esters in the treatment of psoriasis: a systematic review of randomized and observational studies. Br J Dermatol 175(2): 250-62.

Biogen (2015). Rote-Hand-Brief zu Fumaderm® initial/ Fumaderm® (Fumarsäureester): Maßnahmen zur Senkung des Risikos einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML). Stand der Information: November 2015. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2015/rhb-fumaderm.html, letzter Zugriff: 16.03.2020.

Boehncke WH & Schön MP (2015). Psoriasis Lancet, 386(9997): 983-94.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2017). Assessment report Skilarence – International non-proprietary name: dimethyl fumarate. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/skilarence-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 16.03.2020.

EMA – European Medicines Agency (2017). Assessment report Skilarence – International non-proprietary name: dimethyl fumarate. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/skilarence-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 16.03.2020.

embryotox – Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (2020). Fumarsäureester. https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/fumarsaeureester/, letzter Zugriff: 11.05.2020.

Fachinformation Fumaderm® (2020). Fachinformation Fumaderm® initial Fumaderm®. Stand der Information: Januar 2020. https://www.fachinfo.de/, letzter Zugriff: 16.03.2020.

Fachinformation Skilarence® (2019). Fachinformation Skilarence 30 mg/120 mg magensaftresistente Tabletten. Stand der Information Juli 2019. https://www.fachinfo.de/, letzter Zugriff: 16.03.2020.

Fachinformation Tecfidera® (2020). Fachinformation Tecfidera® 120 mg/240 mg magensaftresistente Hartkapseln. Stand der Information: Januar 2020. https://www.fachinfo.de/, letzter Zugriff: 16.03.2020.

Feldman SR (2020). Treatment of psoriasis in adults. UptoDate. Stand der Information: 27. März 2020. https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-psoriasis-in-adults?search=Treatment%20of%20psoriasis%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1, letzter Zugriff: 12.04.2020.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer: 53–148.G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Dimethylfumarat. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3527/2016-01-07_AM-RL-XII_Dimethylfumarat-Aenderung_2014-05-01-D-100_TrG.pdf, letzter Zugriff: 16.03.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Dimethylfumarat. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3527/2016-01-07_AM-RL-XII_Dimethylfumarat-Aenderung_2014-05-01-D-100_TrG.pdf, letzter Zugriff: 16.03.2020.

KV NO – Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein (2017). Übersicht zur frühen Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. https://www.kvno.de/downloads/verordnungen/uebersicht_fnb.pdf, letzter Zugriff: 20.06.2017.

Landeck L, Asadullah K, Amasuno A, Pau-Charles I, Mrowietz U (2018). Dimethyl fumarate (DMF) vs. monoethyl fumarate (MEF) salts for the treatment of plaque psoriasis: a review of clinical data. Arch Dermatol Res 310(6): 475-483.

Lauer-Fischer (2017). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online Dimethylfumarat. Skilarence®. Preise und Packungsgrößen. https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe, letzter Zugriff: 06.04.2020.

Mrowietz U, Szepietowski JC, Loewe R, van de Kerkhof P, Lamarca R, Ocker WG et al. (2017). Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm(®) - and placebo-controlled trial (BRIDGE). Br J Dermatol 176(3): 615-623.

Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke W-H, Dressler C, Gaskins M et al. (2017). S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2017. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf, letzter Zugriff: 10.4.2020.

Nieboer C, de Hoop D, Langendijk PN, van Loenen AC, Gubbels J (1990). Fumaric acid therapy in psoriasis: a double-blind comparison between fumaric acid compound therapy and monotherapy with dimethylfumaric acid ester. Dermatologica 181(1): 33-37.

Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A et al. (2009). European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol, 23 (2):1-70.

Reich K, Augustin M, Thaçi D, Pinter A, Leutz A, Henneges C, Schneider E, Schacht A, Dossenbach M, Mrowietz U (2019). A 24-week multicentre, randomized, open-label, parallel-group study comparing the efficacy and safety of ixekizumab vs. fumaric acid esters and methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis naive to systemic treatment. Br J Dermatol 182(4): 569-879.

Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD (2017). Psoriatic Arthritis. N Engl J Med 376(21): 2095-6.

Sbidian E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C et al. (2020). Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 1**:** CD011535.Smith D (2017). Fumaric acid esters for psoriasis: a systematic review. Ir J Med Sci 186(1): 161-177.

Sticherling M, Mrowietz U, Augustin M, Thaçi D, Melzer N, Hentschke C et al. (2017). Secukinumab is superior to fumaric acid esters in treating patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are naive to systemic treatments: results from the randomized controlled PRIME trial. Br J Dermatol 177(4): 1024-1032.

4.9 Dupilumab

Handelsname: Dupixent®	**Pharmazeutischer Unternehmer:**
Indikation: mittelschwere oder schwere Neurodermitis	**Sanofi Aventis Gruppe**
ATC-Code: D11AH05	**Markteinführung: September 2017**
Darreichungsform: Injektion	**DDD: 21,4 mg** ▼

Bewertung

Dupixent® (Dupilumab) ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) produziert wird. Er bindet an die Alpha-Untereinheit des Interleukin(IL)-4 Rezeptors und hemmt somit die IL-4/ IL-13 Signalwege (EMA, 2020).

Der Wirkstoff ist seit September 2017 zur Behandlung bei Erwachsenen mit mittelschwerer und schwerer Neurodermitis (auch atopische Dermatitis oder atopisches Ekzem genannt) zugelassen (CHMP, 2017). Nach positivem Votum des CHMP im Juni 2019 folgte die Zulassung für Jugendliche ab zwölf Jahren unter den gleichen Voraussetzungen (CHMP, 2019a).

Das Präparat steht als Fertigspritze in verschiedenen Dosierungen zur Verfügung (200 und 300 mg). Erwachsenen und Jugendlichen über 60 kg KG werden als Anfangsdosis zwei Spritzen zu je 300 mg unter die Haut gespritzt. Danach erhalten sie alle zwei Wochen eine Spritze zu 300 mg. Jugendlichen unter 60 kg KG werden bei erster Anwendung zwei Spritzen zu je 200 mg unter die Haut gespritzt, bevor die Therapie alle zwei Wochen mit einer Spritze zu 200 mg weitergeführt wird (Fachinformation Dupixent®, 2019a; 2019b).

Dupixent® ist auch zur zielgerichteten Therapie bei schwerem Asthma zugelassen. Die Zulassung bezieht sich auf die *Add-on* Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren mit schwerem Asthma mit Typ 2 Inflammation, die durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder ein erhöhtes FeNO (fraktioniertes exhaliertes Stickstoffmonoxid) gekennzeichnet ist, das nicht ausreichend durch hochdosierte inhalative Kortikosteroide (ICS) und einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel kontrolliert werden kann (CHMP, 2019b).

Basis für die Zulassung von Dupilumab bei Neurodermitis sind die Studien CHRONOS, CAFE, SOLO 1, SOLO-Continue und SOLO 2 des pU, die im Folgenden beschrieben werden.

Die Wirksamkeit von Dupilumab bei Neurodermitis wurde in der CHRONOS-Studie über 52 Wochen mit einem *Follow-up* von zwölf Wochen untersucht. In der randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Phase-III-Studie wurden die erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis drei Behandlungsarmen zugeteilt: 319 Patienten wurde Dupilumab einmal wöchentlich zu 300 mg injiziert (zusätzlich wurden topische Kortikosteroide angewendet) und 106 Patienten erhielten Dupilumab alle zwei Wochen zu 300 mg injiziert (zusätzlich auch hier die Anwendung von topischen Kortikosteroide). In beiden Fällen ging eine Anfangsdosis von 600 mg voraus. Im dritten Behandlungsarm erhielten 315 Patienten zusätzlich zu den topischen Kortikosteroiden ein Placebo. Litten die Patienten nach zwei Wochen noch zu stark an den Symptomen der Neurodermitis, konnte eine sogenannte *Rescue*-Therapie mit jedem topisch angewendeten Medikament gegen Neurodermitis eingesetzt werden. Wurden systemische Arzneimittel oder Phototherapie angewendet, musste die Studienbehandlung vorerst aussetzen (NCT02260986; Blauvelt et al., 2017).

Nach 52 Wochen konnten die Ergebnisse von 623 Patienten (270, 89 und 264) evaluiert werden. Coprimärer Endpunkt war der Anteil von Patienten, deren Schweregrad der Neurodermitis auf der vierstufigen *Investitgator´s Global Assessment* (IGA)-Skala zwischen „0“ und „1“ („frei“/“fast frei“) lag sowie im Vergleich zur *Baseline* nach 16 Wochen wenigstens um zwei Stufen verbessert war. Der zweite coprimäre Endpunkt war der Anteil von Patienten, die in dieser Zeit eine 75 %ige Verbesserung auf dem *Eczema Area and Severity Index* (EASI-75) erreichten. Die Messungen nach 52 Wochen gehörten zu den sekundären Endpunkten. Nach 16 Wochen erreichten 39 % (125 Patienten), die Dupilumab wöchentlich neben topischen Kortikosteroiden erhalten hatten, den coprimären Endpunkt „0“/„1“ („frei“/“fast frei“) auf der IGA-Skala. In der Gruppe der Patienten, die neben topischen Kortikosteroiden alle zwei Wochen mit Dupilumab behandelt wurden, waren es ebenfalls 39 % (41 Patienten) und in der Placebogruppe, die ebenfalls zusätzlich topische Kortikosteroide angewendet hatte, waren es mit einem signifikanten Unterschied dazu lediglich 12 % (39 Patienten). Der Endpunkt EASI-75 (eine 75 %ige Verbesserung des EASI in Woche 52) wurde zu 64 % (204 Patienten), 69 % (73 Patienten) und mit einem signifikanten Unterschied dazu 23 % (73 Patienten) erreicht. Zu den weiteren klinischen und patientenrelevanten Endpunkten der Studien gehörte das flächenhafte Ausmaß, die Intensität der Symptome, Schlaflosigkeit, Juckreiz und Lebensqualität, die unter anderem mit eigens für Neurodermitis validierten Instrumenten gemessen wurden (*Peak Pruritus Numerical Rating Scale*, NRS; SCORAD, *Scoring Atopic Dermatitis*; *Patient-Oriented Exzema Measure*, POEM; *Dermatology Life Quality Index*, DLQI etc.). Nach 52 Wochen verbesserte sich der Juckreiz in den Dupilumabgruppen im Mittelwert um 4,1 und 4,2 Punkte sowie in der Placebogruppe um 2,1 Punkte auf der *Peak*

Pruritus NRS. Der SCORAD-Wert veränderte sich zur *Baseline* um 66,1 und 66,2 % in den Dupilumabgruppen und in der Placebogruppe um 34,1 %. Die patientenorientierten Einschätzungen des Schweregrads auf der POEM-Skala sowie die Lebensqualität (DLQI) verbesserten sich ebenfalls stärker in den Dupilumabgruppen als in der Placebogruppe: POEM-Werte verbesserten sich im Mittelwert um 12,7, 13,7 und 5,3 Punkte, DLQI-Werte um 10,7, 10,9 und 5,6 Punkte (NCT02260986; Blauvelt et al., 2017).

Unerwünschte Ereignisse traten bei Patienten der Gruppe, die neben topischen Kortikosteroiden jede Woche mit Dupilumab behandelt wurde, zu 83 % (261 Patienten) auf. In der Gruppe, die alle zwei Wochen mit Dupilumab behandelt wurde, waren es 88 % (97 Patienten) und in der Placebogruppe waren es 84 % (266 Patienten), die von unerwünschten Ereignissen berichteten. Schwere unerwünschte Ereignisse traten in den drei Gruppen zu 3 %, 4 % und 5 % auf. Bei den Patienten, die mit Dupilumab plus topische Kortikosteroide behandelt wurden, traten im Vergleich zur Placebogruppe häufiger Reaktionen an der Injektionsstelle und Konjunktivitis auf (NCT02260986; Blauvelt et al., 2017).

Die CAFE-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie über einen Zeitraum von 16 Wochen, in der insgesamt 325 erwachsene Patienten drei Studienarmen zugeteilt wurden: Dupilumab wurde zu 300 mg bei 110 Patienten einmal pro Woche injiziert, bei 107 alle zwei Wochen und 108 Patienten bekamen eine Placebobehandlung. In jedem der drei Behandlungsarme fand zudem eine Therapie mit topischen Kortikosteroiden statt. Während des Behandlungszeitraums gab es die Möglichkeit, die Behandlung anzupassen, wenn dies notwendig war. Hierzu wurden stärker wirksame topische oder systemische Therapien eingesetzt (mit jeder systemischen *Rescue*-Therapie musste die Studienbehandlung unterbrochen werden). In die Studie waren ausschließlich Patienten mit schwerer Neurodermitis eingeschlossen, für die eine Therapie mit Ciclosporin nicht geeignet war. Somit kann die Studienpopulation als *difficult-to-treat-population* bezeichnet werden. Nach Ablauf der Behandlungsdauer von 16 Wochen konnten die Patienten an einer offenen und einarmigen Extensionsphase teilnehmen, wenn sie hierfür geeignet waren (z. B. wenn sich bisher keine Nebenwirkungen ergeben haben). Alle restlichen Patienten wurden weitere zwölf Wochen hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen nachbeobachtet und weiter mit topischen Kortikosteroiden behandelt, wenn dies notwendig war. Im Ergebnis erreichten nach 16 Wochen signifikant mehr Patienten, die wöchentlich mit Dupilumab behandelt wurden, eine mindestens 75 %ige Verbesserung im EASI (primärer Endpunkt). In der Gruppe der wöchentlich behandelten Patienten waren dies 59,1 % und in der Gruppe der alle zwei Wochen behandelten Patienten 62,6 % gegenüber 29,6 % der Patienten aus der Placebogruppe. Weitere Endpunkte wie Juckreiz, Schmerz, Schlafstö-

rungen, Angst oder depressive Symptome sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbesserten sich in den Dupilumabgruppen signifikant. Die Anteile an Patienten, die Nebenwirkungen erlebten, waren in den drei Gruppen ähnlich hoch: In der Gruppe der wöchentlich behandelten Patienten lag der Anteil bei 69,1 %, in der Gruppe der zwei wöchentlich behandelten Patienten bei 72 % und in der Placebogruppe bei 69,4 %. Schwere unerwünschte Ereignisse traten in den Gruppen zu 1,8 %, 1,9 % und 1,9 % auf. In der mit Dupilumab behandelten Gruppe trat häufiger Konjunktivitis auf als in der Placebogruppe, Entzündungen der Haut gab es hingegen häufiger in der Placebogruppe (Regeneron Pharmaceuticals, 2018; de Bruin-Weller et al., 2018).

In zwei weiteren randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien des pUs wurden 671 (SOLO 1) und 708 (SOLO 2) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis untersucht. Sie wurden drei Behandlungsarmen zugeteilt, in denen entweder eine Behandlung mit Dupilumab (einmal pro Woche 300 mg per Injektion) oder eine Placebobehandlung oder Dupilumab im wöchentlichen Wechsel mit Placebo (bei gleicher Dosierung wie in der Dupilumabgruppe) verabreicht wurde. Der primäre Endpunkt war auch hier der Schweregrad gemessen mit der IGA-Skala und Zielgröße der Anteil von Patienten, die nach 16 Wochen einen Wert von 0 oder 1 auf der IGA-Skala sowie im Vergleich zur *Baseline*messung eine Reduktion um mindestens zwei Punkte aufwiesen. In Woche 16 erreichten dies signifikant mehr Patienten, denen Dupilumab injiziert wurde, gegenüber denen, die eine Placebobehandlung erhielten. In der SOLO 1 Studie waren es 38 % (85 Patienten) derjenigen, die alle zwei Wochen Dupilumab erhielten, 37 % (83 Patienten) von denen, die wöchentlich mit Dupilumab, sowie 10 % (23) der Patienten, die mit einem Placebo behandelt wurden. Die Ergebnisse der SOLO 2 Studie waren ähnlich (36 %, 36 % und 8 %). Der sekundäre Endpunkt einer mindestens 75 %igen Verbesserung des EASI wurde unter den mit Dupilumab behandelten Patienten signifikant häufiger erreicht als in der Placebogruppe. Außerdem war Dupilumab zusätzlich mit anderen klinischen Endpunkten assoziiert. Dazu zählten die Reduzierung des Juckreizes, der Angst und von depressiven Symptomen sowie die Verbesserung der Lebensqualität. In den Dupilumabgruppen traten häufiger Reaktionen an der Injektionsstelle und Konjunktivitis auf als in der Placebogruppe (Simpson et al., 2016).

Wurden die Symptome der Neurodermitis während der Studienzeit nicht ausreichend toleriert, konnte eine *Rescue*-Therapie mit stark wirksamen topischen Calcineurininhibitoren, oralen Kortikosteroiden, systemischen immunsupressiven Arzneimitteln und Phototherapie eingesetzt werden. Eine systemische *Rescue*-Therapie erforderte dann allerdings, dass die Behandlung unterbrochen wird (Simpson et al., 2016).

Schlafstörungen und Juckreiz stellen schwerwiegende Symptome der Neurodermitis dar, welche die Lebensqualität von Betroffenen erheblich einschränken können (Langenbruch et al., 2014). Zu den weiteren klinischen und patientenrelevanten Endpunkten der Studien gehörten die Messungen mit der *Peak Pruritus* NRS, SCORAD und POEM. Inwieweit sich die Hauterkrankung auf die Lebensqualität auswirkt, wurde mittels DLQI gemessen. Auf der *Peak Pruritus* NRS erreichten nach 16 Wochen signifikant mehr Patienten aus den Dupilumabgruppen gegenüber der Placebogruppe eine Verbesserung von wenigstens 3 oder 4 Punkten. In den beiden Dupilumabgruppen verbesserten sich nach 16 Wochen die SCORAD-Werte gegenüber der Placebogruppe signifikant. Aus beiden Studien geht hervor, dass eine signifikant größere Anzahl an Patienten der Dupilumabgruppen gegenüber der Placebogruppe in den Bereichen Lebensqualität und Symptome (DLQI, POEM) profitieren konnten (mindestens 4 Punkte auf der Werteskala, die als minimaler klinisch bedeutender Unterschied betrachtet werden; Simpson et al., 2016).

Zulassung bei Jugendlichen

Basis für die Zulassungserweiterung bei Kindern und Jugendlichen, die älter als zwölf Jahre und jünger als 18 Jahre sind, ist eine randomisierte, doppelt verblindete und placebokontrollierte Studie des pU im parallelen Design. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab in dieser Altersgruppe bei mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis untersucht, die mit topischen Arzneimitteln nicht (ausreichend) kontrolliert werden konnte. Insgesamt wurden 251 Patienten im gemittelten Alter von 14,5 Jahren (59 %, 148 Jungen) drei Behandlungsarmen zugeteilt: 82 Patienten wurden der Gruppe zugeteilt, in der über 16 Wochen alle 14 Tage eine Behandlung mit Dupilumab stattgefunden hatte (300 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht ab 60 kg und 200 mg bei Patienten, die leichter als 60 kg waren). Die einmalige Anfangsdosis betrug dabei 600 bzw. 400 mg. Im zweiten Behandlungsarm wurde Dupilumab 84 Patienten vierwöchentlich injiziert und im dritten Behandlungsarm erhielten 85 Patienten ein Placebo. Aufgrund von Studienabbrüchen in allen drei Gruppen beendeten 240 der 251 Patienten die 16-wöchige Behandlungsphase. Danach nahmen sie entweder an einer offenen Verlängerungsphase teil (Studienkennung „R668-AD-1434“) oder wurden während zwölf Wochen in einer *Follow-up*-Phase nachbeobachtet. Die Anteile von Patienten, die nach 16 Wochen einen IGA-Wert von 0 oder 1 erreichten und bei denen eine 75 %ige Verbesserung mit dem EASI gemessen werden konnte, stellten die primären Endpunkte dar. Eine 75 %ige Verbesserung auf dem EASI-Score erreichten 41,5 % der Patienten aus der Gruppe derer, die alle zwei Wochen mit Dupilumab behandelt wurden. Diejenigen, denen alle vier Wochen Dupilumab gespritzt wurde, erreichten diese Verbesserung zu 38,1 % und in der Placebogruppe zu 8,2 %. Einen IGA-Wert von 0 oder 1 erreichten nach 16 Wochen

24,4 %, 17,9 % und 2,4 % der Patienten. Bei denen, die mit Dupilumab behandelt wurden, trat häufiger eine Konjunktivitis oder Hautirritation an der Einstichstelle auf (Simpson et al., 2020).

Wenn die Symptome der Neurodermitis während der Studienzeit nicht mehr toleriert werden konnten, konnte eine *Rescue*-Therapie mit stark wirksamen topischen Kortikosteroiden und topischen Calcineurininhibitoren eingesetzt werden. Jede systemische *Rescue*-Therapie führe zum Behandlungsabbruch (Simpson et al., 2020).

Zu den weiteren patientenrelevanten Endpunkten der Studie gehörten das flächenhafte Ausmaß, die Intensität der Symptome, Schlaflosigkeit und Juckreiz, die mit u. a. dem *Peak Pruritus* NRS, SCORAD und POEM gemessen wurden. Der Einfluss, den die Hauterkrankung auf Gefühle, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Schule oder Arbeit und persönliche Beziehungen hat, sowie die Auswirkungen der Behandlung auf den Alltag wurden mittels *Children´s Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) gemessen. Nach 16 Wochen verbesserte sich der Wert auf der *Peak Pruritus* NRS (gemessen wurde ein wöchentlicher Durchschnitt der täglichen Bewertung) um 47,9 % in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen, die alle zwei Wochen mit Dupilumab behandelt wurden. In der Gruppe derjenigen, denen alle vier Wochen Dupilumab injiziert wurde, lag diese Verbesserung bei 45,5 % und in der Placebogruppe bei 19 %. In der Gruppe der Kinder und Jugendlichen, die alle zwei Wochen mit Dupilumab behandelt wurden, verbesserten sich auch die SCORAD-Werte um 51,5 %. In der Gruppe derjenigen, denen alle vier Wochen Dupilumab injiziert wurde, waren diese Werte nach 16 Wochen um 47,5 % und in der Placebogruppe um 17,6 % verbessert. Die Symptome (POEM) und Lebensqualität (CDLQI) veränderten sich in den Dupilumabgruppen um 10,1 und 9,5 (POEM) sowie um 8,5 und 8,8 (CDLQI) Punkte, in der Placebogruppe um 3,8 und 5,1 Punkte auf der Werteskala (Simpson et al., 2020).

Eine offene und einarmige Erweiterungsstudie zur langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei 765 Kindern ab einem Alter von sechs Monaten bis einschließlich 17 Jahren, die von Neurodermitis betroffen sind, ist aktuell noch nicht abgeschlossen (NCT02612454).

Der G-BA hat einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dupixent® (Dupilumab) zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis bei erwachsenen Patienten festgestellt, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen (Beschluss vom 17. Mai 2018). Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat er ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien festgelegt (G-BA, 2018):

- topische Glukokortikoide (TCS) der Klassen 2 bis 4
- Tacrolimus (topisch)
- UV-Therapie (UVA („UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen“)/ NB-UVB (Schmalband-UVB (311 nm))
- systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie)
- Ciclosporin

Laut Beschluss vom 20. Februar 2020 findet sich ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** bei jugendlichen Patienten zwischen zwölf und 17 Jahren mit einer mittelschweren bis schweren Neurodermitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat er ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien festgelegt (G-BA, 2020a):

- topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4
- Tacrolimus (topisch)
- Ciclosporin

Für die *Add-on* Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren mit schwerem Asthma mit Typ 2 Inflammation, die durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder ein erhöhtes FeNO (fraktioniertes exhaliertes Stickstoffmonoxid) gekennzeichnet ist, das nicht ausreichend durch hochdosierte inhalative Kortikosteroide (ICS) und einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel kontrolliert werden kann, hat der G-BA mit seinem Beschluss vom 20. Februar 2020 **keinen belegbaren Zusatznutzen** zur zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt (G-BA, 2020b). Der Fokus dieses Wirkstoffkapitels liegt auf der Indikation Neurodermitis.

Die EMA bewertet das Risiko-Nutzen-Verhältnis für Dupilumab bei Neurodermitis als insgesamt positiv. Auf Basis der Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit besteht demnach ein positives Risiko-Nutzen-Verhältnis für mittelschwere oder schwere Neurodermitis bei Erwachsenen und für Neurodermitis bei Jugendlichen zwischen zwölf und 17 Jahren (CHMP, 2017; 2019a).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
erstes Biologikum zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis	G-BA: Beträchtlicher ZN von Dupilumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen/ Nicht quantifizierbarer ZN bei Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren	teurer als die meisten Therapien

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
–	Mittel der Reserve	–	Possibly helpful	Sprunginnovation

Kosten

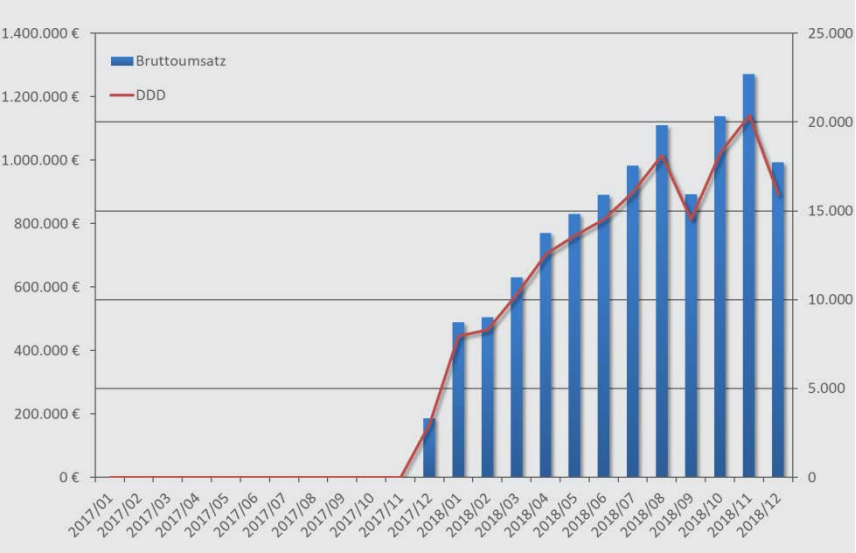
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Dupilumab	**300 mg alle 2 Wochen**	**26**	**20.128,33 €**
zVT atopische Dermatitis Erwachsene und Jugendliche (12 – 17 Jahre)			
Topische Therapien			
Hydrocortisonbutyrat[1]	patientenindividuell		patientenindividuell
Methylprednisolon[1]	patientenindividuell		patientenindividuell
Clobetasol[1]	patientenindividuell		patientenindividuell
Tacrolimus[1]	patientenindividuell		patientenindividuell
Systemische Therapie			
Prednison	patientenindividuell		patientenindividuell
Prednisolon	patientenindividuell		patientenindividuell
Ciclosporin[1]	patientenindividuell		patientenindividuell
Phototherapie			
UV-A	patientenindividuell		patientenindividuell
NB-UV-B	patientenindividuell		patientenindividuell

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020
[1] zusätzliche zVT für jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit atopischer Dermatitis

Versorgungsanalysen

Die Verordnung von Dupilumab nimmt ab Listung in der Lauer-Taxe zu, bis im Oktober 2018 mit ca. 18.000 DDD eine erste Spitze erreicht wird, was mit dem positiv ausgefallenen Nutzenbewertungsverfahren des G-BA erklärt werden kann. Danach fallen die Verordnungen auf ca. 14.500 DDD zurück, bevor sie im November 2018 ihren Höhepunkt mit knapp 20.400 DDD erreichen und danach wieder auf knapp 16.000 fallen. Diese Schwankungen fallen in die Zeit der Erstattungsbetragsverhandlungen (Abbildung 4.9.1).

Abbildung 4.9.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Dupilumab nach Monaten (2017 – 2018)



Wirkstoff und Pharmakologie

Dupixent® (Dupilumab) ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (*Chinese Hamster Ovary,* CHO) produziert wird. Er bindet an die Alpha-Untereinheit des Interleukin(IL)-4 Rezeptors und hemmt somit die IL-4/ IL-13 Signalwege (EMA, 2020).

Zulassung und Präparat

Der Wirkstoff ist seit September 2017 zur Behandlung bei Erwachsenen mit mittelschwerer und schwerer Neurodermitis (auch atopische Dermatitis oder atopisches Ekzem genannt) zugelassen (CHMP, 2017). Nach positivem Votum der CHMP im Juni 2019 folgte die Zulassung für Jugendliche ab zwölf Jahren unter den gleichen Voraussetzungen (CHMP, 2019a).

Das Präparat steht als Fertigspritze in verschiedenen Dosierungen zur Verfügung (200 und 300 mg). Erwachsenen und Jugendlichen über 60 kg KG werden als Anfangsdosis zwei Spritzen zu je 300 mg unter die Haut gespritzt. Danach erhalten sie alle zwei Wochen eine Spritze zu 300 mg. Jugendlichen unter 60 kg KG werden bei erster Anwendung zwei Spritzen zu je 200 mg unter die Haut gespritzt, bevor die Therapie alle zwei Wochen mit einer Spritze zu 200 mg weitergeführt wird (Fachinformation Dupixent®, 2019a; 2019b).

Dupixent® ist auch zur zielgerichteten Therapie bei schwerem Asthma zugelassen. Die Zulassung bezieht sich auf die *Add-on* Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren mit schwerem Asthma mit Typ 2 Inflammation, die gekennzeichnet ist durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder ein erhöhtes FeNO (fraktioniertes exhaliertes Stickstoffmonoxid), das nicht ausreichend durch hochdosierte inhalative Kortikosteroide (ICS) und einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel kontrolliert werden kann (CHMP, 2019b).

Informationen zum Indikationsgebiet

Neurodermitis (auch atopische Dermatitis oder atopisches Ekzem genannt) ist eine chronisch-entzündliche Hautkrankheit. Sie ist nicht ansteckend und äußert sich typischerweise durch Symptome wie entzündliche Hautstellen und starkes Jucken (Pruritus), die schubweise auftreten und ein Leben lang bestehen bleiben können. Die Lebensqualität kann bei den Betroffenen erheblich eingeschränkt sein, was auch mit den Schlafstörungen zusammenhängt, die bei Neurodermitis auftreten können (Beikert et al., 2014). Die typischen Krankheitsschübe bei Neurodermitis werden in der Literatur uneinheitlich definiert. Die Definition scheint komplex und der Verlauf individuell sehr unterschiedlich (Augustin, 2019).

Laut der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1), in der aktuelle und bundesweite repräsentative Daten zu Neurodermitis im Rahmen ärztlicher Interviews erhoben wurden, gaben 3,5 % der Befragten an, dass wenigstens einmal in ihrem Leben eine Neurodermitis ärztlich bei ihnen diagnostiziert wurde (Lebenszeitprävalenz; Langen et al., 2013). Weitere Studienergebnisse weisen auf

eine Jahresprävalenz von 1,3 % in der erwachsenen Bevölkerung hin (Augustin et al., 2011).

Ergebnisse aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS Welle 2) weisen auf eine Lebensprävalenz bei Kindern und Jugendlichen von 12,8 % hin. Neurodermitis wird demnach häufiger als Heuschnupfen (11 %) und Asthma bronchiale (6 %) jemals ärztlich diagnostiziert. Nach Elternangaben leiden aktuell 7,0 % der Mädchen und Jungen an Neurodermitis. Die Erkrankung manifestiert sich am häufigsten im Alter von bis zu zwei Jahren, die Betroffenheit sinkt hingegen mit zunehmendem Alter (Thamm et al., 2018). Analysen auf Basis von Krankenkassendaten zeigen bei Kindern und Jugendlichen eine Jahresprävalenz von etwa 10 % (Augustin et al., 2015).

Für die Betroffenen Kinder und Erwachsenen ergeben sich weitere Belastungen durch eine erhöhte Komorbidität für bestimmte allergische Erkrankungen und häufigere Zweitinfektionen der betroffenen Hautareale (Radtke et al., 2017; Augustin et al., 2015).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Neurodermitis ist beeinträchtigt, wenn Patienten von einem erhöhten Stresslevel, sozialer Stigmatisierung, körperlichen Einschränkungen, Depressionen oder anderen psychosoziale Beeinträchtigungen betroffen sind. Insbesondere der mit dem Juckreiz einhergehende Schlafmangel setzt die Lebensqualität deutlich herab. Im Vergleich mit anderen chronischen Erkrankungen, wie Diabetes mellitus oder Psoriasis, ist die Lebensqualität bei Neurodermitis wenigstens ebenso stark oder sogar noch stärker eingeschränkt. Die Behandlungsergebnisse scheinen von unzähligen Faktoren abhängig zu sein, es existiert jedoch Evidenz zu verschiedenen Behandlungsmodalitäten, welche die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Erwachsenen beeinflussen können. Welche Behandlung die richtige ist, entscheidet sich z. B. über die Schwere der Symptome, die Position der betroffenen Hautstellen, Komorbiditäten, vorangegangene Behandlungen oder Patientenpräferenzen. Zu den patientenrelevanten Ergebnissen, besteht ein hoher Forschungsbedarf, sie stellen eine wichtige Grundlage für die Entscheidungsprozesse im Gesundheitswesen dar (Blome et al., 2016).

Mithilfe des *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) wird das Ausmaß der Erkrankung auf nahezu alle Lebensbereiche gemessen. Neben dem quälenden Juckreiz, schmerzenden Hautstellen oder Schlafstörungen sind dies auch psychische Belastungen durch die Erkrankung, Einschränkungen in der schulischen, beruflichen oder sozialen Teilhabe sowie Belastungen, die sich beispielsweise durch den täglichen Therapieaufwand ergeben. Der DLQI besteht aus zehn Fragen, die sich auf die Symptome, tägliche Aktivitäten, Freizeit/Sport, Arbeit/Schule, Beziehungen

und auf die Therapie beziehen. Er ist das am häufigsten eingesetzte Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Neurodermitis (Augustin et al., 1999). Evidenz zum Nutzen und Schaden

Basis für die Zulassung von Dupilumab bei Neurodermitis sind die Studien CHRONOS, CAFE, SOLO 1, SOLO-Continue, SOLO 2 des pU, die im Folgenden beschrieben werden.

Die Wirksamkeit von Dupilumab bei Neurodermitis wurde in der CHRONOS-Studie über 52 Wochen mit einem *Follow-up* von zwölf Wochen untersucht. In der randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Phase-III-Studie wurden die erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis drei Behandlungsarmen zugeteilt: 319 Patienten wurde Dupilumab einmal wöchentlich zu 300 mg injiziert (zusätzlich wurden topische Kortikosteroide angewendet) und 106 Patienten erhielten Dupilumab alle zwei Wochen zu 300 mg injiziert (zusätzlich auch hier die Anwendung von topischen Kortikosteroiden). In beiden Fällen ging eine Anfangsdosis von 600 mg voraus. Im dritten Behandlungsarm erhielten 315 Patienten zusätzlich zu den topischen Kortikosteroiden ein Placebo (NCT02260986; Blauvelt et al., 2017).

Litten die Patienten nach zwei Wochen noch zu stark an den Symptomen der Neurodermitis, konnte eine sogenannte *Rescue*-Therapie mit jedem topisch angewendeten Medikament gegen Neurodermitis eingesetzt werden. Wurden systemische Arzneimittel oder Phototherapie angewendet, musste die Studienbehandlung jedoch vorerst aussetzen (NCT02260986; Blauvelt et al., 2017).

Nach 52 Wochen konnten die Ergebnisse von 623 Patienten (270, 89 und 264) evaluiert werden. Co-primärer Endpunkt war der Anteil von Patienten, deren Schweregrad der Neurodermitis auf der vierstufigen *Investitgator´s Global Assessment* (IGA)-Skala zwischen „0“ und „1“ („frei“/“fast frei“) liegt sowie im Vergleich zur *Baseline* nach 16 Wochen wenigstens um zwei Stufen verbessert ist. Der zweite co-primäre Endpunkt war der Anteil von Patienten, die in dieser Zeit eine 75 %ige Verbesserung auf dem *Eczema Area and Severity Index* (EASI-75) erreichten. Die Messungen nach 52 Wochen gehörten zu den sekundären Endpunkten. Nach 16 Wochen erreichten 39 % (125 Patienten), die Dupilumab wöchentlich neben topischen Kortikosteroiden erhalten hatten, den co-primären Endpunkt „0“/„1“ („frei“/“fast frei“) auf der IGA-Skala. In der Gruppe der Patienten, die neben topischen Kortikosteroiden alle zwei Wochen mit Dupilumab behandelt wurden, waren es ebenfalls 39 % (41 Patienten) und in der Placebogruppe, die ebenfalls zusätzlich topische Kortikosteroide angewendet hatte, waren es mit einem signifikanten Unterschied dazu lediglich 12 % (39 Patienten). Der Endpunkt EASI-75 (eine 75 %ige Verbesserung des EASI in Woche 52) wurde zu 64 % (204

Patienten), 69 % (73 Patienten) und mit einem signifikanten Unterschied dazu 23 % (73 Patienten) erreicht. Zu den weiteren klinischen und patientenrelevanten Endpunkten der Studien gehörte das flächenhafte Ausmaß, die Intensität der Symptome, Schlaflosigkeit, Juckreiz und Lebensqualität, die unter anderem mit eigens für Neurodermitis validierten Instrumenten gemessen wurden (*Peak Pruritus Numerical Rating Scale* (NRS), *SCORAD*, *Patient-Oriented Exzema Measure* (POEM), DLQI etc.). Nach 52 Wochen verbesserte sich der Juckreiz in den Dupilumabgruppen im Mittelwert um 4,1 und 4,2 Punkte sowie in der Placebogruppe um 2,1 Punkte auf der Peak Pruritus NRS. Der SCORAD-Wert veränderte sich zur Baseline um 66,1 und 66,2 % in den Dupilumabgruppen und in der Placebogruppe um 34,1 %. Die patientenorientierten Einschätzungen des Schweregrads auf der POEM-Skala sowie die Lebensqualität (DLQI) verbesserten sich ebenfalls stärker in den Dupilumabgruppen als in der Placebogruppe: POEM-Werte verbesserten sich im Mittelwert um 12,7, 13,7 und 5,3 Punkte, DLQI-Werte um 10,7, 10,9 und 5,6 Punkte (NCT02260986; Blauvelt et al., 2017).

Unerwünschte Ereignisse traten bei Patienten der Gruppe, die neben topischen Kortikosteroiden jede Woche mit Dupilumab behandelt wurde, zu 83 % (261 Patienten) auf. In der Gruppe, die alle zwei Wochen mit Dupilumab behandelt wurde, waren es 88 % (97 Patienten) und in der Placebogruppe waren es 84 % und 266 Patienten, die von unerwünschten Ereignissen berichteten. Schwere unerwünschte Ereignisse traten in den drei Gruppen zu 3 %, 4 % und 5 % auf. Bei den Patienten, die mit Dupilumab plus topische Kortikosteroide behandelt wurden, traten im Vergleich zur Placebogruppe häufiger Reaktionen an der Injektionsstelle und Konjunktivitis auf (NCT02260986; Blauvelt et al., 2017).

Die CAFE-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie über einen Zeitraum von 16 Wochen, in der insgesamt 325 erwachsene Patienten drei Studienarmen zugeteilt wurden: Dupilumab wurde zu 300 mg 110 Patienten einmal pro Woche injiziert, 107 alle zwei Wochen und 108 Patienten bekamen eine Placebobehandlung. In jedem der drei Behandlungsarme fand zudem eine Therapie mit topischen Kortikosteroiden statt. Während des Behandlungszeitraums gab es die Möglichkeit, die Behandlung anzupassen, wenn dies notwendig war. Hierzu wurden stärker wirksame topische oder systemische Therapien eingesetzt (mit jeder systemischen *Rescue*-Therapie musste die Studienbehandlung unterbrochen werden). In die Studie waren ausschließlich Patienten mit schwerer Neurodermitis eingeschlossen, für die eine Therapie mit Ciclosporin nicht geeignet war. Somit kann die Studienpopulation als *difficult-to-treat-population* bezeichnet werden. Nach Ablauf der Behandlungsdauer von 16 Wochen, konnten die Patienten an einer offenen und einarmigen Extensionsphase teilnehmen, wenn sie hierfür geeignet waren (z. B. wenn sich bisher keine Nebenwirkungen ergeben haben).

Alle restlichen Patienten wurden weitere zwölf Wochen hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen nachbeobachtet und weiter mit topischen Kortikosteroiden behandelt, wenn dies notwendig war. Im Ergebnis erreichten nach 16 Wochen signifikant mehr Patienten, die wöchentlich mit Dupilumab behandelt wurden, eine mindestens 75 %ige Verbesserung im EASI (primärer Endpunkt). In der Gruppe der wöchentlich behandelten Patienten waren dies 59,1 % und in der Gruppe der zweimal wöchentlich behandelten Patienten 62,6 % gegenüber 29,6 % der Patienten aus der Placebogruppe. Weitere Endpunkte wie Juckreiz, Schmerz, Schlafstörungen, Angst oder depressive Symptome sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbesserten sich in den Dupilumabgruppen signifikant. Die Anteile an Patienten, die Nebenwirkungen erlebten, waren in den drei Gruppen ähnlich hoch: In der Gruppe der wöchentlich behandelten Patienten lag der Anteil bei 69,1 %, in der Gruppe der zweimal wöchentlich behandelten Patienten bei 72 % und in der Placebogruppe bei 69,4 %. Schwere unerwünschte Ereignisse traten in den Gruppen zu 1,8 %, 1,9 % und 1,9 % auf. In der mit Dupilumab behandelten Gruppe, trat häufiger Konjunktivitis auf als in der Placebogruppe, Entzündungen der Haut gab es hingegen häufiger in der Placebogruppe (Regeneron Pharmaceuticals, 2018; de Bruin-Weller et al., 2018).

In zwei weiteren randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien des pUs wurden 671 (SOLO 1) und 708 (SOLO 2) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis untersucht. Sie wurden drei Behandlungsarmen zugeteilt, in denen entweder eine Behandlung mit Dupilumab (einmal pro Woche 300 mg per Injektion) oder eine Placebobehandlung oder Dupilumab im wöchentlichen Wechsel mit Placebo (bei gleicher Dosierung wie in der Dupilumabgruppe). Der primäre Endpunkt war auch hier der Schweregrad gemessen mit der IGA-Skala und Zielgröße der Anteil von Patienten, die nach 16 Wochen einen Wert von 0 oder 1 auf der IGA-Skala sowie im Vergleich zur *Baseline*messung zwei oder mehr Punkte weniger erreichten. In Woche 16 erreichten dies signifikant mehr Patienten, denen Dupilumab injiziert wurde, gegenüber denen, die eine Placebobehandlung erhielten. In der SOLO 1 Studie waren es 38 % (85 Patienten) der Gruppe derjenigen, die alle zwei Wochen Dupilumab erhielten, 37 % (83 Patienten) von denen, die wöchentlich mit Dupilumab, sowie 10 % (23) der Patienten, die mit einem Placebo behandelt wurden. Die Ergebnisse der SOLO 2 Studie waren ähnlich (36 %, 36 % und 8 %). Der sekundäre Endpunkt einer mindestens 75 %igen Verbesserung des EASI wurde unter den mit Dupilumab behandelten Patienten signifikant häufiger erreicht als in der Placebogruppe. Außerdem war Dupilumab zusätzlich mit anderen klinischen Endpunkten assoziiert, dazu zählten die Reduzierung des Juckreizes, Angst und depressiven Symptomen sowie die Verbesserung der Lebensqualität. In den Dupilumabgruppen traten häufiger Reaktionen an der Injektionsstelle und Konjunktivits auf als in der Placebogruppe (Simpson et al., 2016).

Wurden die Symptome der Neurodermitis während der Studienzeit nicht ausreichend toleriert, konnte eine *Rescue*-Therapie mit stark wirksamen topischen Calcineurininhibitoren, oralen Kortikosteroiden, systemischen immunsupressiven Arzneimitteln und Phototherapie eingesetzt werden. Eine systemische *Rescue*-Therapie erforderte dann allerdings, dass die Behandlung unterbrochen wird (Simpson et al., 2016).

Schlafstörungen und Juckreiz stellen schwerwiegende Symptome der Neurodermitis dar, welche die Lebensqualität von Betroffenen erheblich einschränken können (Langenbruch et al., 2014). Zu den weiteren klinischen und patientenrelevanten Endpunkten der Studien gehörten die Messungen mit der *Peak Pruritus* NRS, SCORAD und POEM. Inwieweit sich die Hauterkrankung auf die Lebensqualität auswirkt, wurde mittels DLQI gemessen. Auf der Peak Pruritus NRS erreichten nach 16 Wochen signifikant mehr Patienten aus den Dupilumabgruppen gegenüber der Placebogruppe eine Verbesserung von wenigstens 3 oder 4 Punkten. In den beiden Dupilumabgruppen, verbesserten sich nach 16 Wochen die SCORAD-Werte gegenüber der Placebogruppe signifikant. Aus beiden Studien geht hervor, dass eine signifikant größere Anzahl an Patienten der Dupilumabgruppen gegenüber der Placebogruppe in den Bereichen Lebensqualität und Symptome (DLQI, POEM) profitieren konnten (mindestens 4 Punkte auf der Werteskala, die als minimaler klinisch bedeutender Unterschied betrachtet werden; Simpson et al., 2016).

Zulassung bei Jugendlichen

Basis für die Zulassungserweiterung bei Kindern und Jugendlichen, die älter als zwölf Jahre und jünger als 18 Jahre sind, ist eine randomisierte, doppelt verblindete und placebokontrollierte Studie des pU im parallelen Design. In dieser Studie mit der Studienkennung „R668-AD-11526“ wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab in dieser Altersgruppe bei mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis untersucht, die mit topischen Arzneimitteln nicht (ausreichend) kontrolliert werden konnte. Insgesamt wurden 251 Patienten im gemittelten Alter von 14,5 Jahren (59 %, 148 Jungen) drei Behandlungsarmen zugeteilt: 82 Patienten wurden der Gruppe zugeteilt, in der über 16 Wochen alle 14 Tage eine Behandlung mit Dupilumab stattgefunden hatte (300 mg bei Patienten mit einem KG ab 60 kg und 200 mg bei Patienten, die leichter als 60 kg waren). Die einmalige Anfangsdosis betrug dabei 600 bzw. 400 mg. Im zweiten Behandlungsarm wurde Dupilumab 84 Patienten vierwöchentlich injiziert und im dritten Behandlungsarm erhielten 85 Patienten ein Placebo. Aufgrund von Studienabbrüchen in allen drei Gruppen, beendeten 240 der 251 Patienten die 16-wöchige Behandlungsphase. Danach nahmen sie entweder an einer offenen Verlängerungsphase teil (Studienkennung „R668-AD-1434“) oder wurden während zwölf Wochen in einer *Follow-up*-Phase nachbeobachtet. Die Anteile von Patienten, die nach 16 Wochen einen IGA-Wert

von 0 oder 1 erreichten und bei denen eine 75 %ige Verbesserung mit dem EASI gemessen werden konnte, stellten die primären Endpunkte dar. Eine 75 %ige Verbesserung auf dem EASI-Score erreichten 41,5 % der Patienten aus der Gruppe derer, die alle zwei Wochen mit Dupilumab behandelt wurden. Diejenigen, denen alle vier Wochen Dupilumab gespritzt wurde, erreichten diese Verbesserung zu 38,1 % und in der Placebogruppe zu 8,2 %. Einen IGA-Wert von 0 oder 1 erreichten nach 16 Wochen 24,4 %, 17,9 % und 2,4 % der Patienten. Bei denen, die mit Dupilumab behandelt wurden, trat häufiger eine Konjunktivitis oder Hautirritation an der Einstichstelle auf (Simpson et al., 2020).

Wenn die Symptome der Neurodermitis während der Studienzeit nicht mehr toleriert werden konnten, konnte eine *Rescue*-Therapie mit stark wirksamen topischen Kortikosteroiden und topischen Calcineurininhibitoren eingesetzt werden. Jede systemische *Rescue*-Therapie führte zum Behandlungsabbruch (Simpson et al., 2020).

Zu den weiteren patientenrelevanten Endpunkten der Studie gehörten das flächenhafte Ausmaß, die Intensität der Symptome, Schlaflosigkeit und Juckreiz, die mit z. B. dem Peak Pruritus NRS, SCORAD und POEM gemessen wurden. Der Einfluss, den die Hauterkrankung auf Gefühle, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Schule oder Arbeit und persönliche Beziehungen hat, sowie die Auswirkungen der Behandlung auf den Alltag wurden mittels *Children´s Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) gemessen. Nach 16 Wochen verbesserte sich der Wert auf der Peak Pruritus NRS (gemessen wurde ein wöchentlicher Durchschnitt der täglichen Bewertung) um 47,9 % in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen, die alle zwei Wochen mit Dupilumab behandelt wurden. In der Gruppe derjenigen, denen alle vier Wochen Dupilumab injiziert wurde, lag diese Verbesserung bei 45,5 % und in der Placebogruppe bei 19 %. In der Gruppe der Kinder und Jugendlichen, die alle zwei Wochen mit Dupilumab behandelt wurden, verbesserten sich auch die SCORAD-Werte um 51,5 %. In der Gruppe derjenigen, denen alle vier Wochen Dupilumab injiziert wurde, waren diese Werte nach 16 Wochen um 47,5 % und in der Placebogruppe um 17,6 % verbessert. Die Symptome (POEM) und Lebensqualität (CDLQI) veränderten sich in den Dupilumabgruppen um 10,1 und 9,5 (POEM) sowie um 8,5 und 8,8 (CDLQI) Punkte, in der Placebogruppe um 3,8 und 5,1 Punkte auf der Werteskala (Simpson et al., 2020).

Eine offene und einarmige Erweiterungsstudie zur langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei 765 Kindern ab einem Alter von sechs Monaten bis einschließlich 17 Jahren, die von Neurodermitis betroffen sind, ist aktuell noch nicht abgeschlossen (NCT02612454).

In einer post-hoc Subgruppenanalyse der Population aus der Studie mit der Kennung „R668-AD-11526“ wurden insgesamt 214 Patienten eingeschlossen, die nach 16 Wochen mit einem IGA-Wert von über 1 verzeichnet waren. Ziel war es, die klinisch bedeutsamen Verbesserungen der Symptome und Lebensqualität durch Dupilumab zu untersuchen und mit der Placebobehandlung zu vergleichen. Im Ergebnis erlebten 74,2% dieser Jugendlichen, die zweiwöchentlich mit Dupilumab behandelt wurden, eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Neurodermitissymptome oder Lebensqualität. In der Placebogruppe waren es hingegen nur 21,7% (Paller et al., 2020).

Das arznei-telegramm hebt hervor, dass mit Dupilumab erstmals ein Biologikum zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Neurodermitis bei Erwachsenen vorliegt. Zwar sei der Vorteil gegenüber der Placebobehandlung über 52 Wochen belegt, die zugelassene Dosis von 300 mg, die alle zwei Wochen angewendet wird, sei jedoch nur an etwa 100 Patienten untersucht worden. Zudem fehlten direkte Vergleiche mit dem zugelassenen und empfohlenen systemischen Wirkstoff Ciclosporin, dessen Kosten in etwa zehnmal günstiger sind als für Dupilumab (gerechnet wurde hier ein Zeitraum von vier Wochen der zweiwöchentlichen subkutanen Anwendung). Daher lautet die Empfehlung des arznei-telegramms, dass Dupilumab derzeit noch Patienten vorbehalten bleiben sollte, für die Ciclosporin nicht infrage kommt oder bei denen dieser Wirkstoff nicht wirksam war (a-t, 2018). Eine ähnliche Bewertung nimmt auch Prescrire vor (Prescrire, 2019).

Laut UpToDate unterstützen die Ergebnisse der CHRONOS-Studie die Anwendung von Dupilumab bei mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis bei Erwachsenen, bei denen eine topische Therapie nicht ausreicht und andere systemische Wirkstoffe kontraindiziert sind (Weston & Howe, 2019; Berger, 2020). Für die Patientengruppe mit einer schweren und schwer kontrollierbaren Neurodermitis blieben jedoch noch Zweifel, da die post-hoc Subgruppenanalysen nicht a priori geplant worden seien (Berger, 2020). Aktuell seien die Daten zur Pharmakodynamik, Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung bei Kindern noch begrenzt, werden aber erwartet (Spergel & Lio, 2020).

Leitlinienempfehlungen

Die Autoren der S2k-Leitlinie empfehlen zur Diagnostik der Neurodermitis die Anamnese nach atopischen Erkrankungen (auch familiär), zum Beruf und möglichen psychosomatischen, ernährungsbedingten und Umgebungsfaktoren, welche die Symptome auslösen können. Es wird zudem empfohlen, die gesamte Haut und ggf. eine Probenbiopsie dermatohistopathologisch zu untersuchen, um sie differenzialdiagnostisch zu nutzen (AWMF, 2015).

Je nach Schweregrad empfiehlt die S2k-Leitlinie zur Behandlung der Neurodermitis äußerlich anzuwendende und Systemtherapien. Ein Stufenschema dient dabei als Anhaltspunkt für die Behandlung, die nach Alter, Verlauf, Lokalisation der Symptome und Leidensdruck der Betroffenen angepasst werden muss (AWMF, 2015):

Stufe 1 “Trockene Haut”: Basistherapie (topisch), individuelle Triggerfaktoren vermeiden oder reduzieren

Stufe 2 „Leichte Ekzeme“: Maßnahmen der Stufe 1 plus niedriger potente topische Glukokortikosteroide (*first-line*) und/oder topische Calcineurininhibitoren (bei Unverträglichkeit/Nichtwirksamkeit und an besonderen Hautstellen (z. B. Gesicht, Genitalbereich etc.), UV-Therapie (nicht bei Kindern, *Cave*: keine Kombination mit Ciclosporin A und topischen Calcineurininhibitoren) oder zusätzlich antipruriginöse und antiseptische Wirkstoffe sind möglich

Stufe 3 „Moderate Ekzeme“: Maßnahmen der Stufen 1 und 2 plus höher potente topische Glukokortikosteroide (*first-line*) und/oder topische Calcineurininhibitoren (bei Unverträglichkeit/Nichtwirksamkeit und an besonderen Hautstellen (z. B. Gesicht, Genitalbereich etc.), UV-Therapie (nicht bei Kindern, *Cave*: keine Kombination mit Ciclosporin A und topischen Calcineurininhibitoren) oder zusätzlich antipruriginöse und antiseptische Wirkstoffe sind möglich

Stufe 4 “Persistierende, schwer ausgeprägte Ekzeme“: Maßnahmen der Stufen 1 bis 3 plus systemische immunmodulierende Therapie (z. B. Ciclosporin A), UV-Therapie (nicht bei Kindern, *Cave*: keine Kombination mit Ciclosporin A und topischen Calcineurininhibitoren) oder zusätzlich antipruriginöse und antiseptische Wirkstoffe sind möglich

Im Langzeitmanagement der Neurodermitis gilt das Gebot einer patientenindividuellen adaptierten Behandlung. Laut S2k-Leitlinie zur Behandlung der Neurodermitis kann neben einer reaktiven auch eine proaktive Therapie empfohlen werden. Standardisierte Empfehlungen für einen proaktiven Therapieansatz mit Kortikosteroiden, die der reaktiven Therapie im mittel- bis langfristigen Management der Erkrankung vorgezogen werden, existieren momentan nicht. Langzeitdaten dazu fehlen, Empfehlungen für das Langzeitmanagement können aktuell nicht mit ausreichender Evidenz belegt werden (Augustin, 2019).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der G-BA hat einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dupixent® (Dupilumab) zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis bei erwachsenen Patienten festgestellt, die für eine systemische Therapie in Betracht

kommen (Beschluss vom 17. Mai 2018). Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie festgelegt, bezüglich folgender Therapien (G-BA, 2018):

- Topische Glukokortikoide (TCS) der Klassen 2 bis 4
- Tacrolimus (topisch)
- UV-Therapie (UVA[1]/NB-UVB[2])
- systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie)
- Ciclosporin

Laut Beschluss vom 20. Februar 2020 findet sich ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** bei jugendlichen Patienten zwischen 12 und 17 Jahren mit einer mittelschweren bis schweren Neurodermitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat er ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien festgelegt (G-BA, 2020a):

- topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4
- Tacrolimus (topisch)
- Ciclosporin

Die EMA bewertet das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Dupilumab bei Neurodermitis als insgesamt positiv. Auf Basis der Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit besteht demnach ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für mittelschwere oder schwere Neurodermitis bei Erwachsenen und für Neurodermitis bei Jugendlichen zwischen zwölf und 17 Jahren (CHMP, 2017; 2019a).

Für die *Add-on* Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren mit schwerem Asthma mit Typ 2 Inflammation, die gekennzeichnet ist durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder ein erhöhtes FeNO (fraktioniertes exhaliertes Stickstoffmonoxid), das nicht ausreichend durch hochdosierte inhalative Kortikosteroide (ICS) und einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel kontrolliert werden kann, hat der G-BA mit seinem Beschluss vom 20. Februar 2020 **keinen belegbaren Zusatznutzen** zur zweckmäßi-

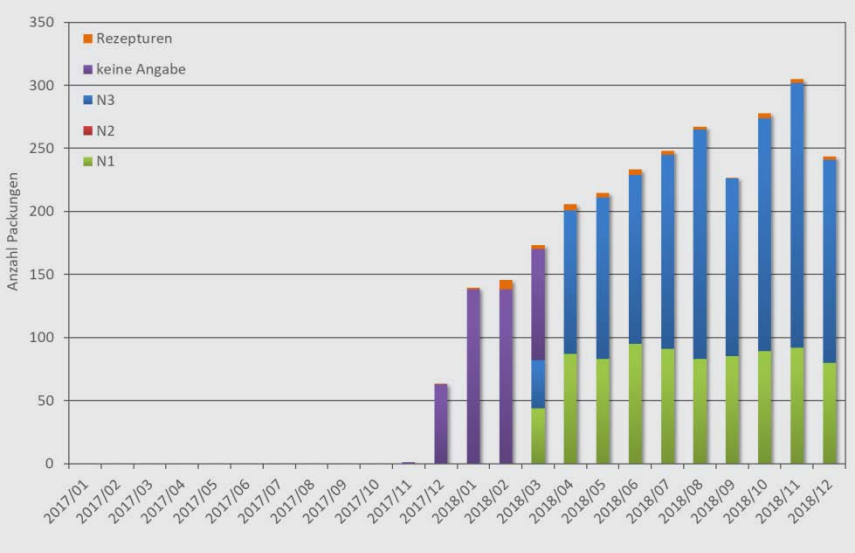
[1] „UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen“
[2] Schmalband-UVB (311 nm)

gen Vergleichstherapie festgestellt (G-BA, 2020b). Der Fokus dieses Wirkstoffkapitels liegt auf der Indikation Neurodermitis.

Versorgungsanalysen

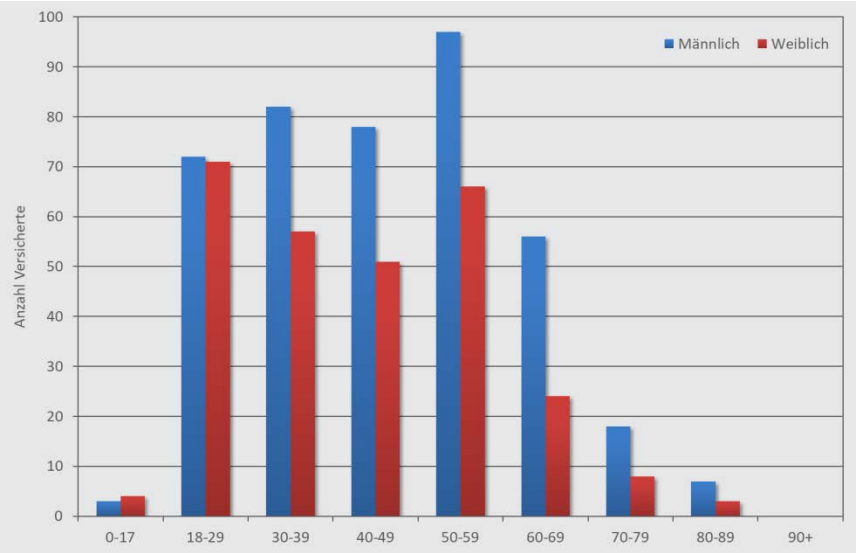
Im betrachteten Zeitraum werden nach der Zulassung im September 2019 vor allem N1- und N3-Packungen verordnet. Dabei ist die Menge der N1-Packungen relativ gleichbleibend, die Verordnungshäufigkeit der N3-Packungen nimmt hingegen zu. Über den gesamten Zeitraum wird zusätzlich eine vergleichsweise geringe Anzahl an Rezepturen verordnet. Das Maximum an verordneten Packungen wird im November 2018 mit 304,38 Packungen (N1 = 92, N3 = 210, Rezepturen = 2,83) erreicht.

Abbildung 4.9.2: Anzahl verordneter Packungen Dupilumab je Monat nach Packungsgrößen (2017 – 2018)



Zwischen den beiden jüngsten Altersgruppen zeigt sich ein deutlicher Unterschied in der Anzahl Versicherter, denen wenigsten einmal im Jahr 2018 Dupilumab verordnet wurde: In der Altersgruppe der jungen Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 29 Jahren waren es rund zwanzigmal mehr Versicherte mit Verordnungen als bei den Kindern und Jugendlichen bis unter 18 Jahren. Dies ist darauf zurückzuführen, dass im Jahr 2018 noch keine Zulassung für Jugendliche vorlag. Mit den nachfolgenden Altersgruppen wird ein deutlicher Unterschied in der Anzahl zwischen Männern und Frauen deutlich. Bei den 30 bis 39-Jährigen sind es 57 Frauen und 82 Männer (rund 44 % mehr) mit wenigstens einer Verordnung im Jahr 2018, bei den 40 bis 49-Jährigen sind es 51 Frauen und 78 Männer (rund 53 % mehr) und in der Altersgruppe der 50 bis 59-Jährigen noch 66 Frauen und 97 Männer (rund 47 % mehr Männer). Insgesamt ist die Anzahl Leistungsversicherter eher gering.

Abbildung 4.9.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Dupilumab nach Alter und Geschlecht (2018)



Quellen

a-t arznei-telegramm (2018). Dupilumab (Dupixent): Erstes Biologikum bei atopischer Dermatitis. a-t 49(13): 2-4.

Augustin M, Zschocke I, Lange S, Seidenglanz K & Amon U (1999). Quality of Life in Skin Diseases: Methodological and Practical Comparison of Different Quality of Life Questionaires in Psoriasis and Atopic Dermatitis. Hautarzt 50(10): 715-722.

Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N & Schaefer I (2011). Prevalence of Skin Lesions and Need for Treatment in a Cohort of 90 880 Workers. Br J Dermatol 165(4): 865-873.

Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, Reich K, Christophers E, Schaefer I et al. (2015). Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. Dermatology 231(1): 35-40.

Augustin M (2019). Stellungnahme Prof. Dr. Augustin für Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). In: G-BA (Hrsg.) Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Dupilumab vom 17. Mai 2018. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5572/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_ZD.pdf, letzter Zugriff: 20.06.2020.

AWMF (2015). Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] Entwicklungsstufe: S2k [ICD 10: L20.8, L20.9, L28.0] AWMF-Registernummer: 013-027. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-027l_S2k_Neurodermitis_2020-06-abgelaufen.pdf, letzter Zugriff: 20.06.2020.

Beikert FC, Langenbruch AK, Radtke MA, Kornek T, Purwins S & Augustin M (2014). Willingness to Pay and Quality of Life in Patients with Atopic Dermatitis. Arch Dermatol Res 306(3): 279-286.

Berger TG (2020). Evaluation and management of severe refractory atopic dermatitis (eczema) in adults. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-severe-refractory-atopic-dermatitis-eczema-in-adults, letzter Zugriff: 03.09.2020.

Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M et al. (2017). Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 389(10086):2287-2303.

Blome C, Radke MA, Eissing L & Augustin M (2016). Quality of Life in Patients With Atopic Dermatitis: Disease Burden, Measurement, and Treatment Benefit. Am J Clin Dermatol 17(2): 163-169.

CHMP Committee for Medicinal Products for Human Use (2017). Assessment report Dupixent. Procedure No. EMEA/H/C/004390/0000. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dupixent-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 19.02.2020.

CHMP Committee for Medicinal Products for Human Use (2019a). Extension of indication variation assessment report. EMEA/H/C/004390/II/0012. https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf, letzter Zugriff: 19.02.2020.

CHMP Committee for Medicinal Products for Human Use (2019b). CHMP assessment report in extension of marketing authorization and an extension of indication variation. EMEA/H/C/004390/X/0004/G. https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-x-0004-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf, letzter Zugriff: 29.07.2020.

de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH et al. (2018). Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). British Journal of Dermatology , 178 (5): 1083-1101.

EMA European Medicines Agency (2020). Produktinformation Dupixent®, Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf, letzter Zugriff: 19.02.2020.

Fachinformation Dupixent® (2019a). Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen. https://mein.sanofi.de/produkte/Dupixent/Downloads?id=1d37ed0e-34de-412d-ac10-b51e6617cdfc, letzter Zugriff: 23.02.2020.

Fachinformation Dupixent® (2019b). Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen. https://mein.sanofi.de/produkte/Dupixent/Downloads?id=fe9fa12c-8e26-4fb5-938a-bd37c0a689b9, letzter Zugriff: 23.02.2020.

G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). 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 – Dupilumab.

G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss (2020a). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4172/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483.pdf, letzter Zugriff: 27.02.2020.

G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss (2020b). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4175/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-482.pdf, letzter Zugriff: 27.02.2020.

Langenbruch A, Radtke M, Franzke N, Ring J, Foelster-Holst R, Augustin M (2014). Quality of Health Care of Atopic Eczema in Germany: Results of the National Health Care Study AtopicHealth. J Eur Acad Dermatol Venereol 28 (6): 719- 726.

Paller AS, Bansal A, Simpson EL Boguniewicz M, Blauvelt A, Siegfried EC et al. (2020). Clinically Meaningful Responses to Dupilumab in Adolescents with Uncontrolled Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Post-hoc Analyses from Randomized Clinical Trial. American J Clin Dermatol 21(1):119–131.

Radtke MA, Schaefer I, Glaeske G, Jacobi A & Augustin M (2017). Prevalence and Comorbidities in Adults with Psoriasis Compared to Atopic Eczema. J Eur Acad Dermatol Venereol 31(1): 151-157.

Prescrire Int. (2019). Dupilumab (DUPIXENT) in adults with atopic dermatitis. Prescrire International (39) 424: 93-94.

Regeneron Pharmaceuticals (2018). A phase 3 study investigating the efficacy, safety, and tolerability of dupilumab administered to adult patients with severe atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to oral cyclosporine A, or when this treatment is not medically advisable. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002653-35/results, letzter Zugriff: 21.02.2020.

Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt MJ, Cork JI et al. (2016). Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 375: 2335-48.

Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ et al. (2020). Efficacy and Safety of Dupilumab in Adoloscents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic. Dermatitis. A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatology. 156(1): 44-56.

Spergel JM & Lio PA (2020). Management of severe atopic dermatitis (eczema) in children. https://www.uptodate.com/contents/management-of-severe-atopic-dermatitis-eczema-in-children, letzter Zugriff: 25.05.2020.

Thamm R, Poethko-Müller C, Hüther A & Thamm M (2018). Allergische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. Journal of Health Monitoring 3(13): 3-17.

Weston W & Howe W (2019). Treatment of atopic dermatitis (eczema). https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-atopic-dermatitis-eczema, letzter Zugriff: 25.05.2020.

4.10 Etelcalcetid

Handelsname: Parsabiv®	**Pharmazeutischer Unternehmer:**
Indikation: sek. Hyperparathyreoidismus	**Amgen**
ATC-Code: H05BX04	**Markteinführung: Juni 2017**
Darreichungsform: Injektionslösung	**DDD: 2,1 mg** ▼

Bewertung

Das Calcimimetikum Etelcalcetid ist ein peptidischer Modulator des calciumsensitiven Rezeptors der Nebenschilddrüse. Durch die Bindung an diesen Rezeptor wird dessen Sensitivität für Calcium erhöht und die körpereigene Parathormonproduktion verringert. Etelcalcetid (Parsabiv®) wird daher zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei dialysepflichtigen Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung angewendet, einer Erkrankung, die mit erhöhten Werten von Parathormon, Phosphat und Calcium korreliert (Fachinformation Parsabiv®, 2019).

Etelcalcetid ist nach Cinacalcet das zweite Calcimimetikum, das zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus zugelassen worden ist. Im Gegensatz zu Cinacalcet, das täglich peroral in Form einer Filmtablette eingenommen wird, erfolgt die Gabe von Etelcalcetid dreimal wöchentlich als Infusion am Ende der Dialyse. Hierdurch wird die *pill burden* herabgesetzt, da weniger Tabletten pro Tag eingenommen werden müssen. Etelcalcetid ist, anders als Cinacalcet, ausschließlich zur Behandlung der oben genannten Erkrankung zugelassen, während Cinalcalcet darüber hinaus auch beim Nebenschilddrüsenkarzinom und primären Hyperparathyreoidismus bei Erwachsenen sowie beim primären Hyperparathyreoidismus zugelassen ist. Außerdem kann Cinacalcet bei sekundärem Hyperparathyreoidismus auch Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von drei Jahren veabreicht werden. Die Anwendung von Etelcalcetid hingegen ist beschränkt auf erwachsene Anwender (Fachinformation Mimpara®, 2019; Fachinformation Parsabiv®, 2019).

Die Zulassung von Etelcalcetid basiert auf mehreren klinischen Studien, die alle herstellerfinanziert durchgeführt worden sind. Interessant sind insbesondere Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit des neuen Wirkstoffs gegenüber Cinacalcet, einem anderen Calcimimetikum, untersuchen, wie z. B. die multizentrische, doppelblinde, 1:1-randomisiert und aktiv kontrollierte Phase-III-Studie NCT1896232 (Sponsor: Amgen). 683 dialysepflichtige Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus erhielten entweder Cinacalcet oder aber Etelcalcetid sowie ein entsprechendes Placebo über einen Zeitraum von 26 Wochen. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Herabsenkung des Parathormonspiegels um

mehr als 30 % definiert. Die Studie ist als Nichtunterlegenheitsstudie konzipiert worden. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die während der Therapie mit Etelcalcetid beobachtet werden konnten, waren vor allem in Form von Übelkeit (18,3 %) und Erbrechen (13,3 %) zu beobachten, die jedoch in ähnlicher Häufigkeit auch unter Anwendung von Cinacalcet auftraten. Signifikant häufiger wurden jedoch erniedrigte Calciumkonzentrationen gemessen (68,9 % vs. 59,8 %). Der primäre Endpunkt konnte unter Anwendung von Etelcalcetid häufiger erreicht werden als unter Anwendung von Cinacalcet (68,2 % vs. 57,7 %). Die Studie konnte somit die Nichtunterlegenheit des neuen Calcimimetikums zeigen (Block et al., 2017).

Der G-BA sieht **keinen Zusatznutzen** in der Anwendung des neuen Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cinacalcet). So sind nach Auffassung des G-BA Vorteile hinsichtlich Morbidität und Mortalität nicht belegt. Die Reduktion der *pill burden* im Rahmen der Therapie führte nicht zu einer positiven Bewertung in Form eines Zusatznutzens (G-BA, 2017).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
Weiteres Calcimimetikum zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus	Kein Beleg gegenüber einer Vergleichstherapie mit Cinacalcet	Preis entspricht der zVT (ohne Berücksichtigung bald auf den Markt kommender Generika)

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	–	–	Nothing new	Schrittinnovation

Kosten

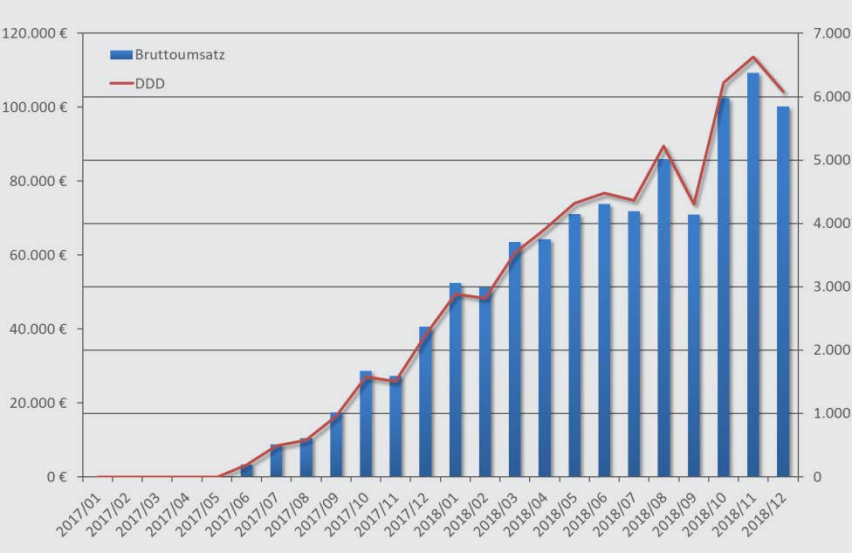
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Etelcalcetid	**2,5 – 15 mg 3x wöch.**	**156**	**3.138,98 € – 18.259,80 €**
Vergleichstherapie			
Cinacalcet	30 – 180 mg 1x tgl.	365	3.143,13 € – 18.502,20 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

Versorgungsanalysen

Seit Markteinführung ist ein positiver Trend hinsichtlich der Verordnungszahlen für Etelcalcetid zu verzeichnen. In den ersten Monaten konnten nur geringe Umsätze von weniger als 20.000 € erreicht werden, die jedoch bis Ende 2018 auf circa 100.000 € gesteigert werden konnte. Zeitweise wurden mehr als 6.000 DDD pro Monat verordnet.

Abbildung 4.10.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Etelcalcetid nach Monaten (2017 – 2018)



Wirkstoff und Pharmakologie

Etelcalcetid ist ein linear aufgebautes Oligopeptid und besteht aus insgesamt sieben Aminosäuren. An das im Molekül enthaltene D-Cystein ist L-Cystein über eine Disulfidgruppe angebunden. Durch Disulfidaustausch mit anderen Thiolen im menschlichen Körper wird der Wirkstoff zu unterschiedlichen Intermediaten metabolisiert. Bei der Biotransformation entstehen unterschiedliche Produkte, in denen jedoch die pharmakologische Aktivität erhalten bleibt. Diese Intermediate sind somit pharmokologisch aktive Substanzen. Bei Personen mit normaler Nierenfunktion wird Etelcalcetid (bzw. dessen Metabolite) renal ausgeschieden, bei Dialysepatienten hingegen durch Hämodialyse entfernt. Die Substanz muss parenteral (intravenös) verabreicht werden, da das Oligopeptid nach peroraler Gabe gespalten würde (Edson et al., 2016).

Gelangt Etelcalcetid nach intravenöser Gabe in die Nebenschilddrüse, bindet es dort an den Calciumsensitiven Rezeptor und erhöht dessen Sensitivität für Calcium. Daraus resultiert, dass weniger Parathormon ausgeschüttet wird, welches in der Calciumhomöostase die Serumcalciumkonzentration durch den Abbau von Knochensubstanz erhöht. Etelcalcetid wird daher beim sekundären Hyperparathyreoidismus angewendet, der durch eine erhöhte Konzentration von Parathormon gekennzeichnet ist und das durch die Anwendung des Wirkstoffs reduziert wird. Der sekundäre Hyperparathyreoidismus, der bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung üblicherweise einhergeht ist mitgeprägt von niedrigen Calcium- und hohen Phosphat- und Parathormonkonzentrationen im Blut. Hierdurch können Folgeerkrankungen entstehen, z. B. Osteoporose, Osteopenie und damit verbundene Frakturen (Fachinformation Parsabiv®, 2019; Ott & Elder, 2013).

Zulassung und Präparat

Das Fertigarzneimittel Parsabiv® ist eine Injektionslösung, die in den drei unterschiedlichen Stärken 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg Etelcaltetid pro Ampulle vertrieben wird. Eine Originalpackung enthält zwölf Applikationseinheiten. Es werden insgesamt drei unterschiedliche Arzneimittel vertrieben, die entweder 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg Etelcaltetid pro Ampulle enthalten. Die Präparate sind zugelassen zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialyse unterziehen. Zu Beginn einer Behandlung mit Etelcalcetid wird generell empfohlen, drei Mal pro Woche 5 mg des Wirkstoffs zu applizieren. Im Anschluss daran muss eine patientenindividuelle Dosis verabreicht werden, die sich an den Serumkonzentrationen von Calcium und Parathormon orientiert. Hierzu sind entsprechende Labormessungen notwendig. Die maximale Dosierung beträgt drei Mal wöchentlich 15 mg Etelcalceti, die intravenöse Gabe erfolgt am Ende der Dialyse. Keine Daten liegen für Kinder und Jugendliche bis zu einem Alter von 18 Jahren vor. Für ältere Patienten gelten keine besonderen Vorschriften zur Dosisfindung Das Arzneimittel muss am Ende der Dialysebehandlung intravenös verabreicht werden, üblicherweise drei Mal pro Woche (Fachinformation Parsabiv®, 2019).

Informationen zum Indikationsgebiet

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus wird durch eine über einen längeren Zeitraum bestehende Hypokalzämie ausgelöst, die häufig mit einem Mangel an Vitamin D bzw. dessen aktiver Form Calcitriol vergesellschaftet ist. Eine häufige Ursache für den sekundären Hyperparathyreoidismus ist die chronische Niereninsuffizienz, bei der durch Verminderung der renalen Ausscheidung von Phosphat freies Calcium im Blut durch Phosphat komplexiert wird und eine Hypokalzämie entsteht. Außerdem ist im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz die Hydroxy-

lierung von Calcidiol zu Calcitriol gestört. Sowohl der erniedrigte Serumcalcium- als auch der erniedrigte Calcitriol-Spiegel bewirken eine vermehrte Sekretion von Parathormon aus den Nebenschilddrüsen. Sowohl der Calcium- als auch der Phosphathaushalt werden maßgeblich durch die Nieren kontrolliert. Diesbezüglich treten oft Störungen bei Personen mit einer Niereninsuffizienz auf, insbesondere wenn diese dialysepflichtig sind. Bei diesen Personen kann zudem Vitamin D nicht mehr in ausreichendem Maße aktiviert werden. Die Folge sind zu hohe Werte des Parathormons.

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus resultiert daher in einer Störung des Calcium- und Phosphathaushalts des Körpers. Die Regulation des Calciumspiegels erfolgt durch die beiden Gegenspieler Parathormon, das den Calciumspiegel im Blut durch Demineralisierung des Knochengewebes erhöht (indem es z. B. die Knochen demineralisiert und Calcium freisetzt) und Calcitriol, die pharmakologisch aktive Form von Vitamin D, das den Calciumspiegel absenkt und Knochen mineralisiert. Als Folge der erhöhten Konzentrationen von Calcium und Phosphat im Plasma können sich jedoch Ablagerungen ihrer unlöslichen Salze in den Blutgefäßen bilden, wovon auch die Nieren selbst betroffen sind, so dass die Nierenfunktionsleistung weiter absinkt.

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus macht sich vor allem durch den gestörten Knochenstoffwechsel mit Neigung zu Spontanfraktur und Knochenschmerzen bemerkbar. Der Prozess verstärkt sich mit der Zeit, da vor allem die Nieren selbst hiervon betroffen sind, wodurch die Nierenfunktionsleistung weiter absinkt. Therapeutische Optionen sind besondere diätetische Maßnahmen, die Einnahme von Vitamin D bzw. entsprechender Analoga, die Anwendung phosphatbindender Substanzen oder die Einnahme von Calcimimetika, zu denen auch Etelcalcetid zählt (Cunningham et al., 2011).

Der G-BA geht von rund 22.000 bis 26.000 potentiellen Anwendern des Arzneimittels in Deutschland aus (G-BA, 2017b).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung von Etelcalcetid beruht auf mehreren klinischen Studien, die die Wirksamkeit und die Sicherheit des neuen Wirkstoffs untersucht haben. Da Etelcalcetid als Calcimimetikum keine neue Wirkstoffgruppe darstellt, ist insbesondere der direkte Vergleich gegenüber dem bereits seit mehreren Jahren zugelassenen Cinacalcet interessant. Cinacalcet kann, im Gegensatz zu Etelcalcetid, peroral verabreicht werden und ist seit Mai 2020 auch generisch auf dem deutschen Markt erhältlich.

In den zwei Phase-III-Zulassungsstudien NCT0178584 und NCT01788046 (Sponsor: Amgen), die multizentrisch, doppelblind und 1:1-randomisiert durchgeführt und-zusammen ausgewertet worden sind, konnte gezeigt werden, dass die neue Substanz gegenüber einem Placebo wirksam ist: 503 Probanden erhielten Etelcalcetid, 519 Personen hingegen ein entsprechendes Placebo während ihrer Dialyse über einen Zeitraum von insgesamt 26 Wochen. Primärer Endpunkt der Studie war die Absenkung des Parathormonspiegels um mindestens 30 %. Unerwünschte Arzneimittelereignisse traten hauptsächlich auf in Form von erniedrigten Serumcalciumwerten (mehr als 60 % in den Verumarmen vs. 8,3 bzw. 12 % in den Placeboarmen), Übelkeit, Erbrechen und muskulären Spasmen. Der primäre Endpunkt konnte bei mehr als 70 % der Probanden erreicht werden (gegenüber weniger als 10 % bei Placebogabe). Außerdem erreichte in etwa jeder zweite Proband einen Parathormonspiegel von weniger als 300 pg/mL (vs. ca. 5 % in den Placeboarmen), der als sekundärer Endpunkt definiert wurde (Block et al., 2017b).

Die multizentrische, doppelblinde, 1:1-randomisierte und aktiv kontrollierte Phase-III-Studie NCT1896232 (Sponsor: Amgen) erlaubt einen direkten Vergleich von Etelcalcetid mit Cinacalcet. 683 dialysepflichtige Probanden mit sekundärem Hyperparathyreoidismus erhielten entweder Cinacalcet oder Etelcalcitid oder aber ein entsprechendes Placebo über einen Zeitraum von 26 Wochen. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Herabsenkung des Parathormonspiegels um mehr als 30 % definiert. Die Studie ist als Nichtunterlegenheitsstudie konzipiert worden. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die während der Therapie mit Etelcalcetid beobachtet wurden, waren vor allem Übelkeit (18,3 %) und Erbrechen (13,3 %), die jedoch in ähnlicher Häufigkeit auch unter Anwendung von Cinacalcet auftraten. Signifikant häufiger wurden jedoch erniedrigte Calciumkonzentrationen gemessen (68,9 % vs. 59,8 %). Der primäre Endpunkt konnte unter Anwendung von Etelcalcetid häufiger erreicht werden als unter Anwendung von Cinacalcet (68,2 % vs. 57,7 %). Die Studie konnte somit die Nichtunterlegenheit des neuen Calcimimetikums zeigen (Block et al., 2017a).

Leitlinienempfehlungen

Für die Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus existiert keine deutschsprachige Leitlinie. Die englischsprachige Leitlinie „KDIGO 2017 *Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder* (CKD-MBD)“ der *International Society of Nephrology* spricht derzeit noch keine Empfehlung für die Anwendung von Etelcalcetid aus. Nach Auffassung der Leitlinienautoren fehlen bislang randomisierte kontrollierte Studien, die patientenrelevante Parameter untersuchen (Kettler et al., 2017).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

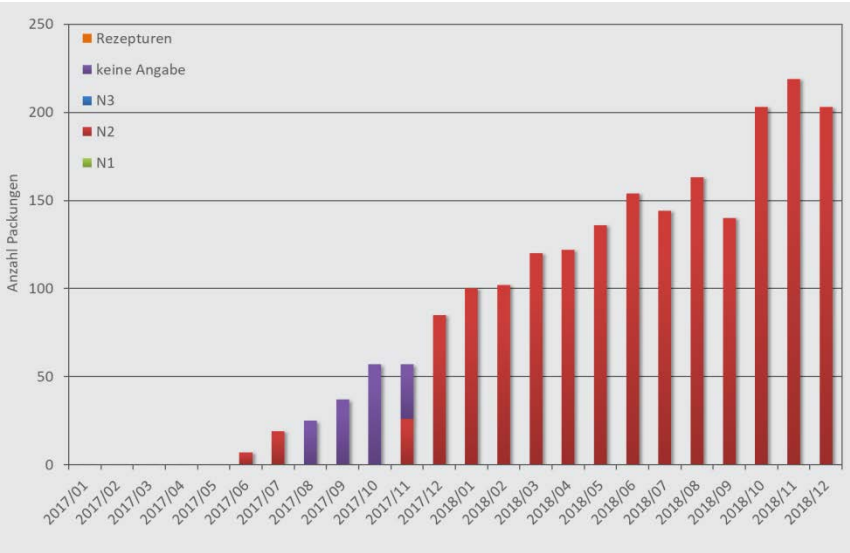
Bei seiner Bewertung hat der G-BA für das neue Arzneimittel nur eine einzelne Patientengruppe ermittelt, nämlich erwachsene Patienten mit sekundären Hyperparathyreoidismus und chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen.

Als zVT wurde ein anderes, verfügbares das Calcimimetikum, Cinacalcet, definiert. Für den neuen Wirkstoff sieht der G-BA **keinen Zusatznutzen** für Patienten im Vergleich zur Einnahme von Cinacalcet im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie. Beanstandet wurde, dass etliche patientenrelevante Daten (kardiovaskuläre Morbidität, Hospitalisierungen oder Neuauftreten von Parathyreoidektomien) im Rahmen vergleichender Studien nicht erhoben worden sind. Hinsichtlich der Mortalität konnte kein Vorteil in der Anwendung von Etelcalcetid gezeigt werden. Auch hinsichtlich der Morbidität war Etelcalcetid der bereits erhältlichen Substanz Cinacalcet nicht überlegen und zeigte keine therapierelevanten, signifikanten Vorteile (G-BA, 2017a).

Versorgungsanalysen

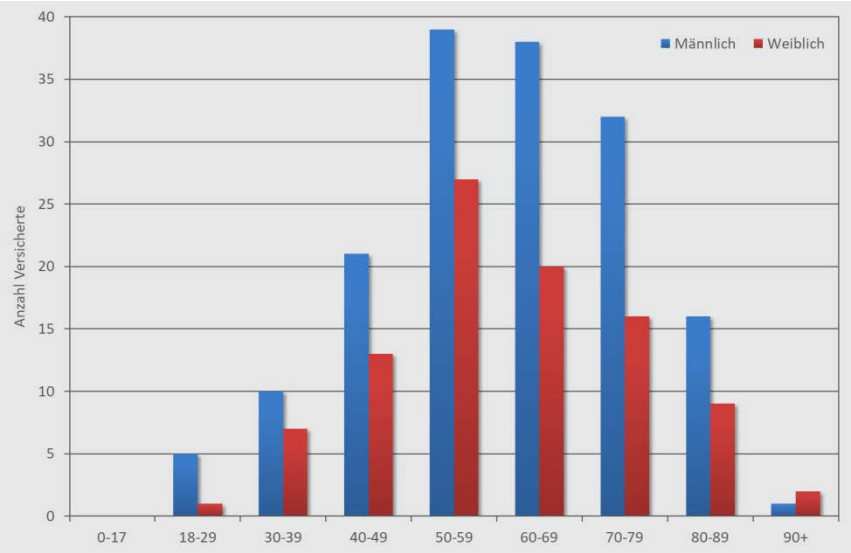
Im betrachteten Zeitraum wird Etelcalcetid kontinuierlich immer häufiger verordnet: In den ersten Monaten nach Markteinführung lag die Anzahl abgegebener Packungen noch unter 50 Verkaufseinheiten, im letzten Quartal 2018 hingegen wurden jeden Monat rund 200 Packungen abgerechnet.

Abbildung 4.10.2: Verordnete Packungen Etelcalcetid je Monat nach Packungsgrößen (2017 – 2018)



Vor allem Versicherte im Alter von 50 bis 79 Jahren werden mit dem neuen Wirkstoff behandelt. Die Altersgruppe mit den meisten Verordnungen ist die Altersgruppe zwischen 50 und 59 Jahren. Männer erhalten das Arzneimittel fast doppelt so oft wie Frauen.

Abbildung 4.10.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Etelcalcetid nach Alter und Geschlecht (2018)



Quellen

Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, Cunningham J, Dehmel B, Drueke TB et al. (2017a). Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. JAMA 317 (2): 156–164.

Block GA, Bushinsky DA, Cunningham J, Drueke TB, Ketteler M, Kewalramani R et al. (2017b). Effect of Etelcalcetide vs Placebo on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: Two Randomized Clinical Trials. JAMA 317 (2): 146–155.

Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M (2011). Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. Clin J Am Soc Nephrol 6 (4): 913–921.

Edson KZ, Wu BM, Iyer A, Goodman W, Skiles GL, Subramanian R (2016). Determination of Etelcalcetide Biotransformation and Hemodialysis Kinetics to Guide the Timing of Its Dosing. Kidney Int Rep 1 (1): 24–33.

Fachinformation Mimpara® (2019). Fachinformation Mimpara® 30 mg/60 mg/90 mg Filmtabletten. https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/008609, letzter Zugriff: 09.02.2020.

Fachinformation Parsabiv® (2019). Fachinformation Parsabiv® 2,5 mg / 5 mg / 10 mg Injektionslösung. https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021309, letzter Zugriff: 09.02.2020.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer: 53–148.

G-BA — Gemeinsamer Bundesausschuss (2017a). 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 – Etelcalcetid. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4657/2017-11-17_AM-RL-XII_Etelcalcetid_D-287_TrG.pdf, letzter Zugriff: 09.02.2020.

G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2017b): Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Etelcalcetid. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4745/2017-11-17_AM-RL-XII_Etelcalcetid_D-287_ZD.pdf, letzter Zugriff: 09.02.2020.

Kettler M, Leonard, MB, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA et al. (2017). KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl 7(1): 1–59.

Ott SM, Elder G (2013). Osteoporosis Associated with Chronic Kidney Disease. Osteoporosis: Elsevier, S. 1387–1424.

Prescrire Int. (2019). Etelcalcetide (Parsabiv®) and hyperparathyroidism in patients on dialysis. Prescrire International 28 (200): 11-12.

4.11 Glecaprevir/Pibrentasvir

Handelsname: Maviret®	**Pharmazeutischer Unternehmer:**
Indikation: Chronische Hepatitis C	**AbbVie**
ATC-Code: J05AP57	**Markteinführung: September 2017**
Darreichungsform: Filmtabletten	**DDD: 3 DE** ▼

Bewertung

Die fixe Kombination aus Glecaprevir und Pibrentasvir wurde im September 2017 unter dem Handelsnamen Maviret® zentral von der Europäischen Kommission zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Erkrankung (CHC) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von zwölf Jahren zugelassen. Die beiden Wirkstoffe waren vorher nicht als Bestandteil anderer Arzneimittel erhältlich. Die neue Wirkstoffkombination enthält mit Glecaprevir einen neuen Proteasehemmstoff, der sich gegen die virale NS3/4A-Protease richtet. Mit Pibrentasvir ist auch ein Hemmstoff enthalten, der die enzymatische Funktion des viralen NS5A-Proteins beeinträchtigt. Die Kombination der beiden Wirkstoffe hat somit zwei Angriffspunkte innerhalb des Vermehrungszyklus von HCV und ist direkt antiviral wirksam. Maviret® muss einmal täglich in Form von drei Filmtabletten zur gleichen Uhrzeit zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Jede Filmtablette enhält 100 mg Glecaprevir und 40 mg Pibrentasvir (Fachinformation Maviret®, 2020).

Das Arzneimittel ist pangenotypisch wirksam und kann deshalb unabhängig vom Genotyp (GT) des Erregers eingesetzt werden. Die Behandlungsdauer beträgt bei DAA(*Directly Acting Antivirals*, direkt antiviral wirksame Substanz)-naiven Patienten mit oder ohne Leberzirrhose generell acht Wochen. Patienten, bei denen in der Vergangenheit eine Therapie mit Ribavirin in Kombination mit pegyliertem Interferon (ggf. plus Sofosbuvir) oder mit Sofosbuvir und Ribavirin allein nicht erfolgreich war, können ebenfalls eine Therapie mit Glecaprevir und Pibrentasvir erhalten. Wird bei ihnen die Infektion durch den GT3 ausgelöst, muss die Therapiedauer auf einen Zeitraum von 16 Wochen ausgedehnt werden. Bei Infektion durch einen anderen GT liegt die Behandlungsdauer bei vorbehandelten Patienten hingegen bei acht Wochen (ohne Leberzirrhose) bzw. bei zwölf Wochen (mit Leberzirrhose).

Die Anwendung bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (*Child-Pugh-Turcotte* Klasse B) wird nicht empfohlen und ist bei schwerer Leberfunktionsstörung (*Child-Pugh-Turcotte* Klasse C) kontraindiziert. Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung jeglichen Grades und auch dialysepflichtige Patienten dürfen das Arzneimittel ohne Dosisanpassung einnehmen. Für die Anwendung bei Kindern unter einem Alter von zwölf Jahren liegen bisher keine Daten vor (Fachinformation Maviret®, 2020).

Die neue Zweifachkombination ist im Rahmen eines umfangreichen klinischen Programms erforscht worden:

Innerhalb der multizentrischen, unverblindeten Phase-II Dosisfindungsstudien SURVEYOR-I und SURVEYOR-II (NCT02243280 und NCT02243293, Sponsor: AbbVIe) wurden Erwachsene, die an CHC litten, behandelt. Es nahmen sowohl therapienaive als auch mit Interferon plus Ribavirin vorbehandelte Patienten an der Studie teil; kein Teilnehmer litt an einer Leberzirrhose. Im Rahmen von SURVEYOR-I wurden ausschließlich Personen behandelt, deren Infektion auf GT1, 4, 5, und 6 zurückzuführen war, in SURVEYOR-II hingegen wurden nur Patienten eingeschlossen, die GT2 oder 3 aufwiesen. Die Gesamtzahl der Teilnehmenden lag bei 449 und diese erhielten unterschiedliche Dosen Glecaprevir und Pibrentasvir über unterschiedlich lange Zeiträume, teilweise auch in Kombination mit Ribavirin (gewichtsadaptiert). Primärer Endpunkt der beiden Studien war das Erreichen der *Sustained Virological Response* 12 (SVR12). Ein optimales Ergebnis wurde mit der Dosierung erzielt, die heute als fixe Kombination auf dem Arzneimittelmarkt erhältlich ist. Unerwünschte Arzneimittelereignisse traten vermehrt auf, wenn Ribavirin der Therapie hinzugefügt wurde (Kwo et al., 2017).

Die SURVEYOR-II-Studie wurde darüber hinaus um einen dritten Teil erweitert. Dieser Studienteil wurde als zweiarmige, multizentrische, unverblindete und teilrandomisierten Phase-III-Studie angelegt. Die neue Fixkombination erhielten 131 Patienten, die an einer durch GT3 ausgelösten CHC litten. Viele der Teilnehmenden waren antiviral vorbehandelt und einige litten an einer kompensierten Leberzirrhose. Die Studie wurde ohne Kontroll- oder Placeboarm durchgeführt, jedoch erfolgte die Anwendung des Verums entweder über einen Zeitraum von acht oder zwölf Wochen. Innerhalb aller Teilgruppen konnten hohe SVR12 erreicht werden. Insgesamt wurden sowohl Wirksamkeit als auch Sicherheit demonstriert (Wyles et al., 2018).

Im Rahmen der beiden Studien ENDURANCE-I und ENDURANCE-III (NCT02604017 und NCT02640157, Sponsor: AbbVie), zwei zweiarmigen, multizentrischen, unverblindeten, randomisierten Phase-III-Studien, wurde die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Wirkstoffkombination an insgesamt 1.208 Erwachsenen ohne Leberzirrhose getestet, die an einer CHC litten, die durch HCV-GT1 bzw. GT3 hervorgerufen worden war. Wurde die Infektion durch GT1 des Erregers ausgelöst, erhielten die jeweils 352 Patienten die neue Wirkstoffkombination entweder über einen Zeitraum von acht oder zwölf Wochen (1:1-Randomisierung). Auf einen Kontrollarm wurde verzichtet. Lag hingegen GT3 vor, so erhielten die Teilnehmenden entweder die neue Kombination über einen Zeitraum von zwölf Wochen oder eine Vergleichstherapie, die aus Sofosbuvir plus Daclatasvir bestand. In diesem

Falle erfolgte eine 2:1-Randomisierung (233 Personen im Verumarm, 115 Personen im Kontrollarm). Zudem erhielt ein weiterer Teil von 157 Patienten die neue Kombination über einen Zeitraum von nur acht Wochen. In diesem Fall erfolgte keine Randomisierung. Primärer Endpunkt der Studien war SVR12. Ein Teil der Studienteilnehmer litt an einer Co-Infektion mit HIV. Lag GT1 des Erregers zu Grunde, konnte der primäre Endpunkt bei achtwöchiger Arzneimitteleinnahme bei 99,7 % der Patienten erreicht werden und bei zwölfwöchiger Einnahme bei 99,1 %. Dieser Endpunkt wurde im Verumarm der Patienten, die GT3 aufwiesen, bei 95 % erreicht (vs. 97 % in der Vergleichsgruppe). Eine nur achtwöchtig durchgeführte Therapie einer durch GT1 hervorgerufenen CHC war einer zwölfwöchigen Therapie nicht unterlegen. Bezogen auf GT3, war die neue Therapievariante der Vergleichstherapie ebenfalls nicht unterlegen. Wie bereits bei GT1, zeigte sich ebenfalls bei GT3, dass eine achtwöchige Therapie einer zwölfwöchigen Therapiedauer nicht unterlegen ist (Zeuzem et al., 2018).

Die Studie ENDURANCE-II (NCT02640482, Sponsor: AbbVie) stellt eine multizentrische, doppelblinde, 2:1-randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie dar, an der sich erwachsene Patienten ohne Leberzirrhose beteiligten, die an CHC litten, die durch den GT2 des Erregers ausgelöst worden war. Die Teilnehmenden waren teilweise antiviral vorbehandelt. Über einen Zeitraum von zwölf Wochen erhielten 202 Erwachsene die neue Fixkombination, 100 weitere Patienten ein entsprechendes Placebo. Primärer Endpunkt der Studie war das Erreichen der SVR12, der von mehr als 99 % der Teilnehmer erreicht werden konnte (Asselah et al., 2018).

ENDURANCE-IV (NCT02636595, Sponsor: Abbvie), eine weitere einarmige, multizentrische, unverblindete Phase-III-Studie, rekrutierte 121 Erwachsene ohne Leberzirrhose und mit CHC, die durch GT2, 4, 5 oder 6 des Erregers ausgelöst worden war. Die Einnahmedauer betrug zwölf Wochen; primärer Endpunkt war das Erreichen der SVR12, der bei mehr als 99 % der Studienteilnehmer erreicht werden konnte (Asselah et al., 2018).

Die Studie EXPEDITION-I (NCT02642432, Sponsor: AbbVie) wurde als einarmige, multizentrische, unverblindete Phase-III-Studie konzipiert und untersuchte die Kombination aus Glecaprevir und Pibrentasvir an 146 Erwachsenen mit kompensierter Leberzirrhose, die an einer CHC litten, unabhängig vom Genotypen. Lediglich Patienten, deren Infektion durch GT3 des Erregers ausgelöst worden war, wurden ausgeschlossen. Die Studienteilnehmer wiesen besonders häufig GT1 und GT2 auf (83 %) und die meisten waren therapienaiv (75 %). Primärer Endpunkt der Studie war das Erreichen der SVR12. Der Endpunkt konnte bei 99 % aller Behandelten erreicht werden. Unerwünschte Arzneimittelereignisse traten bei 69 % wäh-

rend der Behandlung auf; hiervon waren die meisten milder Art wie z. B. Kopfschmerzen, Fatigue oder Pruritus (Forns et al., 2017).

Im Rahmen von EXPEDITION-IV (NCT02651194, Sponsor: AbbVie), einer einarmigen, multizentrischen, unverblindeten Phase-III-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit der fixen Kombination aus Glecaprevir und Pibrentasvir an 104 Erwachsenen ohne oder mit kompensierter Leberzirrhose untersucht, die an CHC litten (unabhängig vom Genotyp des Erregers) und die zusätzlich eine schwere Nierenfunktionsstörung aufwiesen. Primärer Endpunkt der Studie war das Erreichen der SVR12. Das Arzneimittel wurde zwölf Wochen lang von den Teilnehmenden eingenommen und der primäre Endpunkt in 98 % der Fälle erreicht. Die Autoren konnten somit zeigen, dass eine Anwendung der neuen Kombination auch bei nur eingeschränkter Nierenfunktionsleistung möglich ist (Gane et al., 2017).

In EXPEDITION-VIII (NCT03089944, Sponsor: Abbvie), einer einarmigen, multizentrischen, unverblindeten Phase-IIIb-Studie wurde die Wirksamkeit an Patienten erforscht, die an CHC (ohne Ausschluss bestimmter Genotypen) mit kompensierter Leberzirrhose litten. Alle 343 erwachsenen, nicht vortherapierten Teilnehmenden erhielten das neue Arzneimittel über einen Zeitraum von nur acht Wochen. In mehr als 60 Fällen wurde die Erkrankung durch GT3 des Erregers ausgelöst. Der primäre Endpunkt der Studie wurde von 99,7 % der Fälle erreicht. Die Ergebnisse zeigen, dass auch bei Vorliegen des GT3 eine nur achtwöchig durchgeführte Therapie ausreichend ist. Ein direkter Vergleich (z. B. durch einen Studienarm mit abweichender Therapiedauer) erfolgte im Rahmen der Studie jedoch nicht, sondern nur ein Vergleich mit historischen Daten (Brown et al., 2020).

Toyoda und Kollegen untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Fixkombination an Patienten, deren CHC durch GT2 des Erregers ausgelöst worden war. Die beiden Studien CERTAIN-I und CERTAIN-II (NCT02723084 und NCT02707952, Sponsor: AbbVie) stellen multizentrische, unverblindete und randomisierte Phase-III-Studien dar und wurden ausschließlich in Japan durchgeführt (demnach waren alle Studienteilnehmenden Japaner). CERTAIN-I stellt eine Substudie zu CERTAIN-II dar. Primärer Endpunkt der Studie war das Erreichen der SVR12. Die 18 erwachsenen Patienten, die an CERTAIN-II teilnahmen, litten an einer kompensierten Leberzirrhose und wurden über einen Zeitraum von zwölf Wochen mit dem neuen Arzneimittel behandelt. In CERTAIN-II hingegen wurde eine 2:1-Randomisierung durchgeführt: 90 Erwachsene ohne Leberzirrhose erhielten das neue Arzneimittel über einen Zeitraum von acht Wochen, 46 weitere Teilnehmer hingegen eine Vergleichstherapie aus 400 mg Sofosbuvir und einer variablen Menge Ribavirin für zwölf Wochen. In allen Studiengruppen war ein Teil der Behandelten bereits vortherapiert. Zu Nebenwirkungen kam es insgesamt besonders häufig im

Vergleichsarm der Studie (76 % vs. 48 %). Insbesondere traten Anämien und ein Anstieg des Bilirubins deutlich häufiger nach Einnahme von Sofosbuvir plus Ribavirin auf. Die neue Wirkstoffkombination war darüber hinaus hinsichtlich der Wirksamkeit nicht unterlegen; SVR12 wurde erreicht bei 97,8 % im Verumarm (vs. 93,5 % im Vergleichsarm) sowie bei 100 % der Teilnehmenden an CERTAIN-I (Toyoda et al., 2018).

Die klinische Studie MAGELLAN-II (NCT02692703, Sponsor: AbbVie) stellt eine einarmige, multizentrische, unverblindete Phase-III-Studie dar, für die 100 Patienten rekrutiert wurden, die an CHC litten (unabhängig vom Genotyp), keine Leberzirrhose aufwiesen, aber mindestens drei Monate vor Studienbeginn ein Lebertransplantat (80 %) oder Nierentransplantat (20 %) erhalten hatten. Ein Teil der Patienten war antiviral vorbehandelt. Therapiert wurde mit der neuen Arzneimittelkombination über einen Zeitraum von zwölf Wochen und der primäre Endpunkt der Studie war das Erreichen der SVR12, der bei 98 % der Behandelten erreicht werden konnte (Reau et al., 2018).

Die neue Fixkombination wird im Rahmen der Studie DORA auch an Kindern ab einem Alter von drei Jahren sowie Jugendlichen ab einem Alter von zwölf Jahren erprobt. Erste Ergebnisse dieser Studie sind bereits publiziert und Anfang 2019 erfolgte eine Zulassungserweiterung für die Behandlung von Jugendlichen auf Grundlage der klinischen Studie DORA (NCT03067129, Sponsor: AbbVie). Es handelt sich um eine einarmige, multizentrische, unverblindete Phase-II/III-Studie, die auch dazu dienen soll, die Pharmakokinetik bei minderjährigen Patienten zu ermitteln. Bereits veröffentlicht sind die Ergebnisse einer ersten Kohorte, bestehend aus 47 Teilnehmenden im Alter von zwölf bis 17 Jahren, die an einer CHC litten (ausgelöst durch GT1, 2, 3 oder 4), teilweise antiviral vorbehandelt waren und die neue Kombination in einer Dosierung und einer Therapiedauer erhielten, die denen von Erwachsenen entsprach. Primärer Endpunkt war das Erreichen von SVR12. Dies gelang in allen Fällen (Jonas et al., 2020).

Der G-BA hat Maviret® hinsichtlich seines Zusatznutzens gegenüber einer zVT in insgesamt sieben Subgruppen bewertet in Abhängigkeit vom Zirrhosestatus des Patienten sowie des auslösenden GT. Eine erneute Nutzenbewertung erfolgte im Rahmen der Zulassungserweiterung des Arzneimittels zur Behandlung von Jugendlichen ab zwölf Jahren. Nach Auffassung des G-BA kann **kein Zusatznutzen** der neuen Therapievariante unabhängig von der betrachteten Subgruppe bei der Therapie von Erwachsenen belegt werden (G-BA, 2018). Als zVT definierte der G-BA je nach Subgruppe unterschiedliche Vergleichstherapien. Bei der Anwendung bei Jugendlichen ab einem Alter von zwölf Jahren wurde für die beiden Subgruppen (auslösender GT1, 4, 5, 6 bzw. GT2 oder 3) ebenfalls **kein Zusatznutzen** festgestellt (G-BA, 2019).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
weitere Wirkstoffkombination zur Behandlung der chronischen Hepatitis C ohne neues Wirkprinzip	kein ZN unabhängig vom GT des Erregers bzw. vom Zirrhosestatus	je nach GT entspricht der Preis der zVT oder liegt darüber

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	Mittel der Reserve	–	Offers an advantage	Schrittinnovation

Kosten

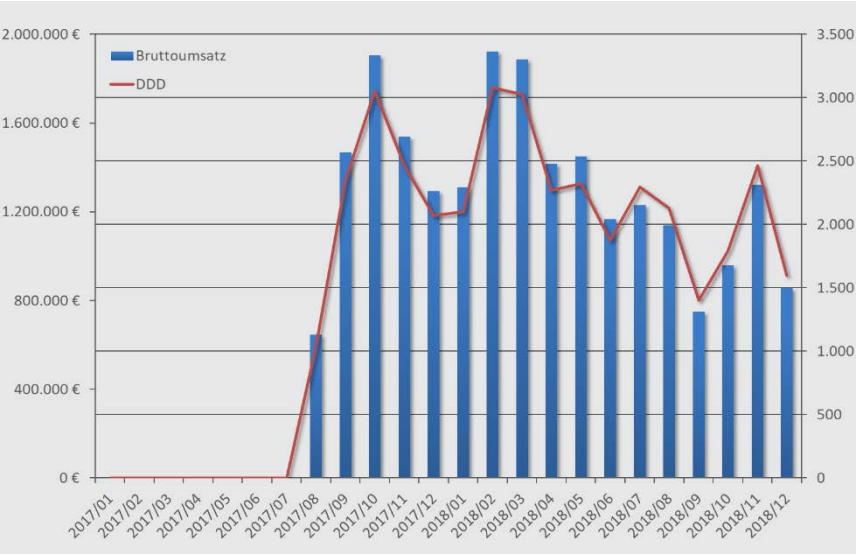
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel (Erwachsene und Kinder)			
Glecaprevir/Pibrentasvir	**300 mg/120 mg 1x tgl.**	**56 – 112**	**29.990,12 € — 59.980,24 €**
zVT Genotyp 1 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose			
Ledipasvir/Sofosbuvir	90 mg/400 mg 1x tgl.	56 — 168	29.990,12 € — 89.970,36 €
zVT Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose & Genotyp 3 mit oder ohne kompensierter Zirrhose			
Sofosbuvir/Velpatasvir	400 mg/100 mg 1x tgl.	84	29.990,13 €
oder			
Sofosbuvir	400 mg 1x tgl.	84 — 168	
+ Ribavirin	1.200 mg 1x tgl.	84 — 168	45.280,17 € — 90.560,34 €
zVT Genotyp 4, 5 oder 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose			
Ledipasvir/Sofosbuvir	90 mg/400 mg 1x tgl.	56 — 168	44.985,18 € — 89.970,36 €
zVT Sofosbuvir plus Ribavirin-therapieerfahrene Patienten			
patientenindividuell			patientenindividuell
zVT Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6			
Ledipasvir/Sofosbuvir	90 mg/400 mg 1x tgl.	56 — 168	44.985,18 € — 89.970,36 €
zVT Patienten mit chronischer Hepatitis C und kompensierter Zirrhose im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 2 oder 3			
Sofosbuvir	400 mg 1x tgl.	84 — 168	
+ Ribavirin	600 mg— 1.200 mg 1x tgl.	84 — 168	44.163,65 € — 89.815,99 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

Versorgungsanalysen

In den ersten acht Monaten nach Markteintritt sorgte das neue Arzneimittel für einen Bruttoumsatz von durchschnittlich 1,5 Mio. € monatlich. Tendenziell sind die Verordnungszahlen jedoch bereits rückläufig und liegen Ende 2018 monatlich bei etwa 1 Mio. € bei rund 2.000 DDD.

Abbildung 4.11.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Glecaprevir/Pibrentasvir nach Monaten



Wirkstoff und Pharmakologie

Maviret® stellt die fixe Kombination zweier direkt antiviral wirksamer Substanzen dar, die auf jeweils unterschiedliche virale Bestandteile gerichtet sind:

Glecaprevir ist ein Hemmstoff der viralen NS3/4A-Protease, die das HCV-Polyprotein in seine einzelnen Bestandteile zerlegt. Diese Funktion wird durch den Wirkstoff gezielt gehemmt. Pibrentasvir hingegen richtet sich gegen das virale Protein NS5A, das ebenfalls eine Rolle bei der Virusreplikation spielt, insbesondere beim Zusammenbau neuer Virionen. Beide Wirkstoffe sind pangenotypisch wirksam (Fachinformation Maviret®, 2020).

Zulassung und Präparat

Die beiden Wirkstoffe Glecaprevir und Pibrentasvir sind als fixe Kombination zentral von der Europäischen Kommission für die Behandlung von chronischen HCV-Infektionen bei Erwachsenen zugelassen worden und seit Herbst 2017 in Deutschland erhältlich. Keiner der beiden Wirkstoffe ist Bestandteil anderer Arzneimittel oder als Monopräparat erhältlich. Anfang 2019 erhielt Maviret® stellt eine weitere Zweifachkombination dar und erhielt nachträglich eine Zulassungserweiterung zur Behandlung von Patienten mit CHC im Alter von zwölf bis bis 18 Jahren (pangenotypisch).

Maviret® wird einmal täglich in Form von drei Filmtabletten zur gleichen Uhrzeit zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen. Jede Filmtablette enthält 100 mg Glecaprevir und 40 mg Pibrentasvir. Die Filmtabletten sollen nicht zerkaut, zerstoßen oder zerbrochen werden, da ansonsten eine veränderte Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe zu erwarten ist. Die beiden Arzneistoffe sind wirksam gegen sämtliche bekannte Genotypen des Erregers. Auf eine Genotypisierung könnte bei zuvor Unbehandelten theoretisch verzichtet werden, da diese die Filmtabletten stets acht Wochen lang einnehmen müssen. Bereits vorbehandelte Personen hingegen müssen in Abhängigkeit des GT des Erregers und ihres Zirrhosestatus ggf. länger therapiert werden; die Therapiedauer variiert je nach Erreger und Zirrhosestatus zwischen acht und 16 Wochen. Die Fachinformation enthält zahlreiche Hinweise zu möglichen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (Fachinformation Maviret®, 2020).

Das pharmazeutische Unternehmen AbbVie nahm bei Markteinführung des neuen Arzneimittels die ebenfalls zur Behandlung von CHC zu verwendende Kombination aus Paritaprevir, Ombitasvir plus Ritonavir sowie das Monopräparat mit dem Wirkstoff Dasabuvir vom Markt. Diese Therapievariante stellte bis zu ihrer Marktrücknahme bei bestimmten Formen der CHC die zVT dar (G-BA, 2018).

Informationen zum Indikationsgebiet

Der Auslöser der CHC ist HCV, ein behülltes, einzelsträngiges RNA-Virus aus der Familie der *Flaviviridae*, dessen einziger natürlicher Wirt der Mensch ist. Das Virus konnte zunächst nur indirekt nachgewiesen werden und wurde daher als „non-A-non-B-Hepatitis-Virus“ bezeichnet, bis der Erregernachweis Ende der 1980er-Jahre gelang. Seitdem trägt es eine eigene Bezeichnung (Bartenschlager, 2009; Choo et al., 1989).

Das Virus wird parenteral übertragen, insbesondere durch direkten Kontakt mit kontaminiertem Blut. Der intravenöse Substanzgebrauch stellt die größte Gefah-

renquelle für eine Infektion dar, jedoch ist diese auch möglich durch unsachgemäße medizinische Injektionen und Infusionen oder durch besonders risikobehaftete Sexualpraktiken. In Deutschland ist HCV bei ehemaligen oder aktiven intravenösen Substanzgebrauchern hyperendemisch und stellt in Haftanstalten ein Problem dar. Co-Infektionen mit HIV werden häufig beobachtet, besonders bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM) (RKI, 2017). Der zunehmende Substanzgebrauch von Betäubungsmitteln, insbesondere von Methamphetamin, im Rahmen sexueller Handlungen spielt durch die oftmals enthemmende Wirkung der Substanzen wie auch durch ihre Applikationsart (z. B. via Injektion) eine Rolle zur Verbreitung von HIV und HCV. Die betroffenen Personengruppen sind für präventive Maßnahmen oft nur schwer zugänglich und die Kosten zur Behandlung der Infektionskrankheiten hoch (Morawetz, 2019).

Die Akutphase der viralen Infektion verläuft meist ohne spezifische klinische Symptome und bleibt in vielen Fällen gänzlich unbemerkt. Nicht immer entwickelt sich aus einer akuten eine chronische Hepatitis C-Erkrankung; bei rund 15 bis 40 % der Erkrankten heilt die Entzündung spontan aus und es bedarf keiner Behandlung. Im Falle einer Chronifizierung nimmt die Leberfunktion kontinuierlich ab und führt bei bis zu 20 % der Infizierten zu einer Zirrhose. Das Fortschreiten der Erkrankung hängt von vielen Faktoren ab, z. B. vom Alter bei Erstinfektion sowie vom GT des Erregers. Die HCV-bedingte Leberzirrhose kann sich zu einem Leberzellkarzinom entwickeln (RKI, 2017).

Liegt ein Nachweis für das Vorliegen einer CHCvor bzw. wird der Tod durch HCV festgestellt, besteht eine namentliche Meldepflicht beim RKI.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA warnt generell vor der Anwendung von DAA, die einen Proteasehemmstoff enthalten. Dies betrifft auch Präparate mit dem Wirkstoff Glecaprevir. So können entsprechende Präparate bei Anwendern mit verringerter Leberfunktion (*Child-Pugh B* und *C*) zu schweren Leberschäden führen. Die Autoren des arzneitelegramm wiesen sowohl auf diese Tatsache hin als auch darauf, dass die Präparate offenbar auch bei solchen Patienten genutzt würden, die auf Grund ihrer Leberfunktion nicht mit entsprechenden Präparaten therapiert werden könnten (a-t, 2019).

Die neue Zweifachkombination wurde innerhalb eines umfangreichen, klinischen Forschungsprogramms hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit erprobt:

Innerhalb der multizentrischen, unverblindeten Phase-II Dosisfindungsstudien SURVEYOR-I und SURVEYOR-II (NCT02243280 und NCT02243293, Sponsor: AbbVIe)

wurden Erwachsene, die an CHC litten, behandelt. Es nahmen sowohl therapienaive als auch mit Interferon plus Ribavirin vorbehandelte Patienten an der Studie teil; kein Teilnehmer litt an einer Leberzirrhose. Im Rahmen von SURVEYOR-I wurden ausschließlich Personen behandelt, deren Infektion auf GT1, 4, 5, und 6 zurückzuführen war, in SURVEYOR-II hingegen wurden nur Probanden eingeschlossen, die GT2 oder 3 aufwiesen. Die Gesamtzahl der Teilnehmenden lag bei 449 und diese erhielten unterschiedliche Dosen Glecaprevir und Pibrentasvir über unterschiedlich lange Zeiträume, teilweise auch in Kombination mit Ribavirin (gewichtsadaptiert). Primärer Endpunkt der beiden Studien war das Erreichen der SVR12. Ein optimales Ergebnis wurde mit der Dosierung erzielt, die heute als fixe Kombination auf dem Arzneimittelmarkt erhältlich ist. Unerwünschte Arzneimittelereignisse traten vermehrt auf, wenn Ribavirin der Therapie hinzugefügt wurde (Kwo et al, 2017).

Die SURVEYOR-III-Studie wurde darüber hinaus um einen dritten Teil erweitert. Dieser Studienteil wurde als multizentrische, zweiarmige, unverblindete und teilrandomisierte Phase-III-Studie angelegt. Die neue Fixkombination erhielten 131 Probanden, die an einer durch GT3 ausgelösten CHC litten. Viele der Teilnehmenden waren antiviral vorbehandelt und einige litten an einer kompensierten Leberzirrhose. Die Studie wurde ohne Kontroll- oder Placeboarm durchgeführt, jedoch erfolgte die Anwendung des Verums entweder über einen Zeitraum von acht oder zwölf Wochen. Innerhalb aller Teilgruppen konnten hohe SVR12 erreicht werden. (Wyles et al., 2018).

Im Rahmen der beiden Studien ENDURANCE-I und ENDURANCE-III (NCT02604017 und NCT02640157, Sponsor: AbbVie), zwei multizentrischen, zweiarmigen, unverblindeten, randomisierten Phase-III-Studien, wurde die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Wirkstoffkombination an insgesamt 1.208 Erwachsenen ohne Leberzirrhose getestet, die an einer CHC litten, die durch HCV-GT1 bzw. GT3 hervorgerufen worden war. Wurde die Infektion durch GT1 des Erregers ausgelöst, erhielten die jeweils 352 Probanden die neue Wirkstoffkombination entweder über einen Zeitraum von acht oder zwölf Wochen (1:1-Randomisierung). Auf einen Kontrollarm wurde verzichtet. Lag hingegen GT3 vor, so erhielten die Teilnehmenden entweder die neue Kombination über einen Zeitraum von zwölf Wochen oder eine Vergleichstherapie, die aus Sofosbuvir plus Daclatasvir bestand. In diesem Falle erfolgte eine 2:1-Randomisierung (233 Personen im Verumarm, 115 Personen im Kontrollarm). Zudem erhielt ein weiterer Teil von 157 Probanden die neue Kombination über einen Zeitraum von nur acht Wochen. In diesem Fall erfolgte keine Randomisierung. Primärer Endpunkt der Studien war SVR12. Ein Teil der Probanden litt an einer Co-Infektion mit HIV. Lag GT1 des Erregers zu Grunde, konnte der primäre Endpunkt bei achtwöchiger Arzneimitteleinnahme bei 99,7 %

der Patienten erreicht werden und bei zwölfwöchiger Einnahme bei 99,1 %. Der primäre Endpunkt wurde im Verumarm der Patienten, die GT3 aufwiesen, bei 95 % erreicht (vs. 97 % in der Vergleichsgruppe). Eine nur achtwöchig durchgeführte Therapie einer durch GT1 hervorgerufenen CHC war einer zwölfwöchigen Therapie nicht unterlegen. Bezogen auf GT3 war die neue Therapievariante der Vergleichstherapie ebenfalls nicht unterlegen. Wie bereits bei GT1 zeigte sich auch bei GT3, dass eine achtwöchige Therapie einer zwölfwöchigen Therapiedauer nicht unterlegen ist (Zeuzem et al., 2018).

Die Studie ENDURANCE-II (NCT02640482, Sponsor: AbbVie) stellt eine multizentrische, doppelblinde, 2:1-randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie dar, an der sich erwachsene Probanden ohne Leberzirrhose beteiligten, die an CHC litten, die durch den GT2 des Erregers ausgelöst worden war. Die Teilnehmenden waren teilweise antiviral vorbehandelt. Über einen Zeitraum von zwölf Wochen erhielten 202 Erwachsene die neue Fixkombination, 100 weitere Probanden ein entsprechendes Placebo. Primärer Endpunkt der Studie war das Erreichen der SVR12, der von mehr als 99 % der Probanden erreicht werden konnte (Asselah et al., 2018).

ENDURANCE-IV (NCT02636595, Sponsor: Abbvie), eine weitere multizentrische, einarmige unverblindete Phase-III-Studie, rekrutierte 121 Erwachsene ohne Leberzirrhose und mit CHC, die durch GT2, 4, 5 oder 6 des Erregers ausgelöst worden war. Die Einnahmedauer betrug zwölf Wochen; primärer Endpunkt war das Erreichen der SVR12, der von mehr als 99 % der Probanden erreicht werden konnte (Asselah et al., 2018).

Die Studie EXPEDITION-I (NCT02642432, Sponsor: AbbVie), wurde als multizentrische, einarmige unverblindete Phase-III-Studie konzipiert und untersuchte die Kombination aus Glecaprevir und Pibrentasvir an 146 Erwachsenen mit kompensierter Leberzirrhose, die an einer CHC litten, unabhängig vom GT. Lediglich Patienten, deren Infektion durch GT3 des Erregers ausgelöst worden war, wurden ausgeschlossen. Die Studienteilnehmer wiesen besonders häufig GT1 und GT2 auf (83 %) und die meisten waren therapienaiv (75 %). Primärer Endpunkt der Studie war das Erreichen der SVR12, den. Der Endpunkt konnte bei 99 % aller Behandelten erreicht werden. Unerwünschte Arzneimittelereignisse traten bei 69 % der Patienten während der Behandlung auf; hiervon waren die meisten milder Art wie z. B. Kopfschmerzen, Fatigue oder Pruritus (Forns et al., 2017).

Im Rahmen von EXPEDITION-IV (NCT02651194, Sponsor: AbbVie), einer multizentrischen, einarmigen unverblindeten Phase-III-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit der fixen Kombination aus Glecaprevir und Pibrentasvir an 104 Erwachsenen ohne oder mit kompensierter Leberzirrhose untersucht, die an CHC litten

(unabhängig vom GT des Erregers) und die zusätzlich eine schwere Nierenfunktionsstörung aufwiesen. Primärer Endpunkt der Studie war das Erreichen der SVR12. Das Arzneimittel wurde zwölf Wochen lang von den Teilnehmenden eingenommen und der primäre Endpunkt in 98 % der Fälle erreicht. Die Autoren konnten somit zeigen, dass eine Anwendung der neuen Kombination auch bei nur eingeschränkter Nierenfunktionsleistung möglich ist (Gane et al., 2017).

In EXPEDITION-VIII (NCT03089944, Sponsor: Abbvie), einer multizentrischen, einarmigen unverblindeten Phase-IIIb-Studie wurde die Wirksamkeit an Probanden erforscht, die an CHC (ohne Ausschluss bestimmter Genotypen) mit kompensierter Leberzirrhose litten. Alle 343 erwachsenen, nicht vortherapierten Teilnehmenden erhielten das neue Arnzeimittel über einen Zeitraum von nur acht Wochen. In mehr als 60 Fällen wurde die Erkrankung durch GT3 des Erregers ausgelöst. Der primäre Endpunkt der Studie wurde von 99,7 % der Fälle erreicht. Die Ergebnisse zeigen, dass auch bei Vorliegen des GT3 eine nur achtwöchig durchgeführte Therapie ausreichend ist. Ein direkter Vergleich (z. B. durch einen Studienarm mit abweichender Therapiedauer) erfolgte im Rahmen der Studie jedoch nicht, sondern nur ein Vergleich mit histroischen Daten (Brown et al., 2020).

Toyoda et al. untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Fixkombination an Patienten, deren CHC durch GT2 des Erregers ausgelöst worden war. Die beiden Studien CERTAIN-I und CERTAIN-II (NCT02723084 und NCT02707952, Sponsor: AbbVie) stellen multizentrische, unverblindete und randomisierte Phase-III-Studie dar und wurden ausschließlich in Japan durchgeführt (demnach waren alle Studienteilnehmenden Japaner). CERTAIN-I stellt eine Substudie zu CERTAIN-II dar. Primärer Endpunkt der Studie war das Erreichen der SVR12. Die 18 erwachsenen Probanden, die an CERTAIN-I teilnahmen, litten an einer kompensierten Leberzirrhose und wurden über einen Zeitraum von zwölf Wochen mit dem neuen Arzneimittel behandelt. In CERTAIN-II hingegen wurde eine 2:1-Randomisierung durchgeführt: 90 Erwachsene ohne Leberzirrhose erhielten das neue Arzneimittel über einen Zeitraum von acht Wochen, 46 weitere Teilnehmer hingegen eine Vergleichstherapie aus 400 mg Sofosbuvir und einer variablen Menge Ribavirin für zwölf Wochen. In allen Studiengruppen war ein Teil der Behandelten bereits vortherapiert. Zu Nebenwirkungen kam es insgesamt besonders häufig im Vergleichsarm der Studie (76 % vs. 48 %). Insbesondere traten Anämien und ein Anstieg des Bilirubins deutlich häufiger nach Einnahme von Sofosbuvir plus Ribavirin auf. Die neue Wirkstoffkombination war darüber hinaus hinsichtlich der Wirksamkeit nicht unterlegen; SVR12 wurde erreicht bei 97,8 % im Verumarm (vs. 93,5 % im Vergleichsarm) sowie bei 100 % der Teilnehmenden an CERTAIN-I (Toyoda et al., 2018).

Die klinische Studie MAGELLAN-II (NCT02692703, Sponsor: AbbVie) stellt eine multizentrische, einarmige unverblindete Phase-III-Studie dar, konzipiert für 100 Patienten, die an CHC litten (unabhängig vom Genotyp), keine Leberzirrhose aufwiesen, aber mindestens drei Monate vor Studienbeginn ein Lebertransplantat (80 %) oder Nierentransplantat (20 %) erhalten hatten. Ein Teil der Probanden war antiviral vorbehandelt. Therapiert wurde mit der neuen Arzneimittelkombination über einen Zeitraum von zwölf Wochen. 98 % der Behandelten erreichten das SVR12, den primären Endpunkt der Studie (Reau et al., 2018).

Die neue Fixkombination wird im Rahmen der Studie DORA (NCT03067129, Sponsor: AbbVie) auch an Kindern ab einem Alter von drei Jahren sowie Jugendlichen ab einem Alter von zwölf Jahren erprobt. Erste Ergebnisse dieser Studie sind publiziert und Anfang 2019 erfolgte eine Zulassungserweiterung für die Behandlung von Jugendlichen auf Grundlage dieser Daten. DORA ist eine multizentrische, einarmige unverblindete Phase-II/III-Studie, die auch dazu dienen soll, die Pharmakokinetik bei minderjährigen Patienten zu ermitteln. Bereits veröffentlich sind die Ergebnisse einer ersten Kohorte, bestehend aus 47 Teilnehmenden im Alter von zwölf bis 17 Jahren, die an einer CHC litten (ausgelöst durch GT1, 2, 3 oder 4), teilweise antiviral vorbehandelt waren und die neue Kombination in einer Dosierung und einer Therapiedauer erhielten, die denen von Erwachsenen entsprach. Primärer Endpunkt war das Erreichen von SVR12. Dies gelang in allen Fällen (Jonas et al., 2020).

Anfang 2020 erfolgte nachträglich eine Änderung der Therapieempfehlung hinsichtlich der Behandlungsdauer bei therapienaiven Infizierten, deren Erkrankung durch GT3 des Erregers ausgelöst worden war und die bereits an einer Leberzirrhose litten. Auf Grundlage der Studie EXPEDITION-VIII beträgt diese nun acht Wochen und nicht mehr zwölf Wochen.

IQWIG und G-BA bemängelten, dass direkt vergleichende Studien mit der jeweils definierten zVT nur in sehr geringem Umfang und für bestimmte Subtypen überhaupt nicht durchgeführt worden seien. Die verabreichte Menge an Ribavirin im Rahmen der Studie CERTAIN-II sei bei einem großen Teil der Teilnehmenden zu gering gewesen und habe der deutschen Fachnformation nicht entsprochen (jedoch der japanischen Zulassung, die niedrigere Stoffmengen vorgibt) (G-BA, 2018).

Leitlinienempfehlungen

Gemäß der deutschen Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion“ soll Personen, die an einer CHC leiden, generell eine antivirale Therapie angeboten werden. Bei fortgeschrittener Fibrose bzw. Zirrhose bestehe eine hohe Therapiedringlichkeit. Interferonbasierte Therapien werden

inzwischen nur noch nachrangig empfohlen. Nach Auffassung der Autoren stehe mit der Kombination aus Glecaprevir und Pibrentasvir eine neue, pangenotypische Therapie zur Verfügung, die lediglich über einen Zeitraum von acht Wochen angewendet werden müsse. Dies sei möglicherweise vorteilhaft gegenüber Präparaten mit längerer Behandlungsdauer. Explizit hingewiesen wird auf die Möglichkeit, auch Betroffene zu therapieren, die eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz zeigen bzw. dialysepflichtig sind. Explizite Therapieempfehlungen für die neue Kombination werden in der Leitlinie dennoch nicht ausgesprochen (Sarrazin et al, 2018).

Auch gemäß Leitlinie der *European Association for the Study of the Liver* (EASL) sollten alle Personen, die an einer CHC leiden, antiviral behandelt werden, sofern keine Kontraindikation hierfür vorliege. Sowohl Interferon als auch Ribavirin sollten möglichst vermieden werden. Die neue Fixkombination wird dabei als eine von mehreren möglichen Wirkstoffkombinationen genannt. Auf mögliche Wechselwirkungen wird hingewiesen, da die beiden Wirkstoffe sowohl P-Gp hemmen als auch CYP3A4 (in schwacher Ausprägung). Im direkten Vergleich zur Kombination aus Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir sei das Wechselwirkungsrisiko, z. B. mit Antikoagulantien, reduziert. Glecaprevir plus Pibrentasvir kann leitliniengerecht Patientinnen und Patienten unterschiedlicher Subgruppen verordnet werden, darunter therapienaive Erwachsene mit Infektion durch GT 1a, die eine der größten Subgruppen darstellt (EASL, 2018).

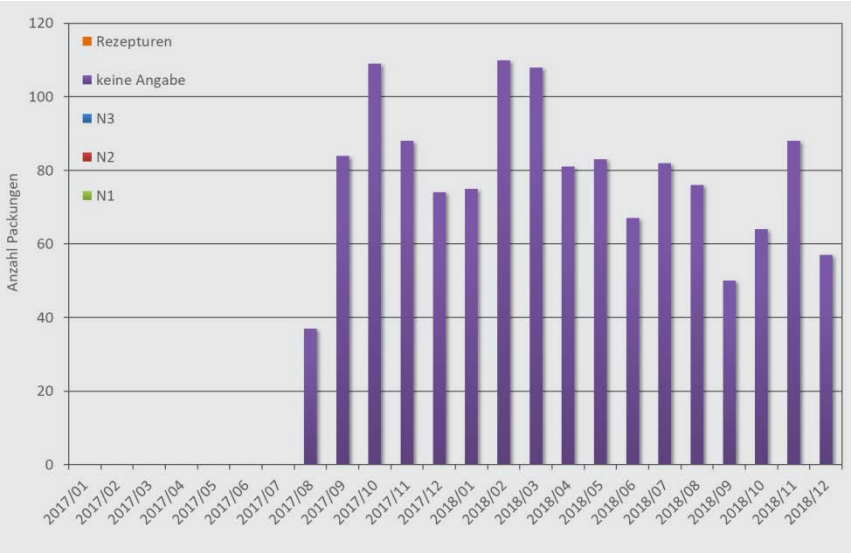
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurde das neue Arzneimittel unter Berücksichtigung von insgesamt sechs Subgruppen bewertet. Hierbei fand besonders der konkret auslösende Genotyp des Erregers Beachtung: Eine zusätzliche Betrachtung erfolgte für eine Infektion durch GT 2 des Erregers in Abhängigkeit des Zirrhosestatus der Infizierten. Alle anderen Subgruppen wurden anhand des GT des Erregers gebildet, wobei GT5 und 6 zusammengefasst wurden, und die jeweiligen Patientengruppen konnten entweder eine kompensierte Leberzirrhose oder aber keinerlei Zirrhose aufweisen. Eine genotypunabhängige Subgruppe bildeten die bereits mit Ribavirin und Sofosbuvir behandelten Patienten ohne oder mit kompensierter Leberzirrhose. Der G-BA stellte subgruppenübergreifend keinen Zusatznutzen fest (G-BA, 2018). Dies gilt auch für die Anwendung bei Jugendlichen ab einem Alter von zwölf Jahren, für die eine Therapie mit Ledipasvir plus Sofosbuvir (Infektion durch GT 1, 4, 5 oder 6) bzw. Sofosbuvir plus Ribavirin (GT 2 oder 3) definiert worden war (G-BA, 2019).

Versorgungsanalysen

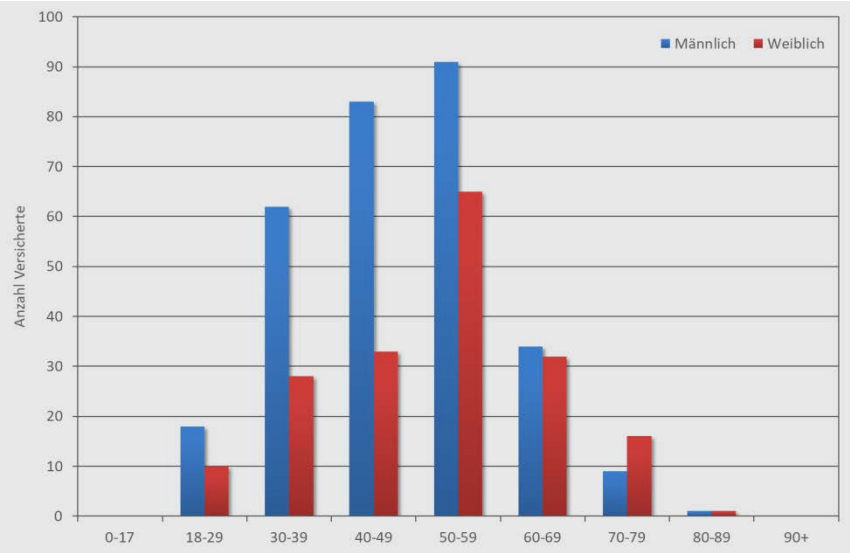
Das neue Arzneimittel ist seit dem Sommer 2017 erhältlich und bereits im Oktober 2017 wurden mehr als 100 Packungen an Versicherte abgegeben. Seit Februar 2018 mit mehr als 110 abgegebenen Packungen sind die Verordnungszahlen jedoch rückläufig und liegen zum Ende des Jahres 2018 bei nur noch rund 60 Packungen monatlich.

Abbildung 4.11.2: Verordnete Packungen Glecaprevir/Pibrentasvir je Monat nach Packungsgrößen (2017 – 2018)



Das neue Arzneimittel wird hauptsächlich Männern verordnet, nur in der Altersklasse der 70- bis 79-jährigen erhalten es mehr Frauen. Vor allem Personen im Alter von 50 bis 59 Jahren werden mit diesem Präparat behandelt.

Abbildung 4.11.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Glecaprevir/Pibrentasvir nach Alter und Geschlecht (2018)



Quellen

Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y et al. (2018). Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 16 (3):417–426.

a-t – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2019). Leberschäden unter neueren Hepatitis-C-Kombipräparaten. https://www.arznei-telegramm.de/html/2019_09/1909080_01.html, letzter Zugriff: 31.03.2020.

Bartenschlager R (2009). Hepatitis C - Virus. Grundlagen. In: Doerr HW/Gerlich WH (Hrsg.): Medizinische Virologie. Stuttgart. Thieme:402–424.

Brown RS, Buti M, Rodrigues L, Chulanov V, Chuang W-L, Aguilar H et al. (2020). Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial. J Hepatol. 72 (3): 441–449.

Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby L R, Bradley DW, Houghton M (1989). Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 244 (4902): 359–362.

EASL – Europäische Vereinigung für Leberforschung ist eine europäische Berufsvereinigung für Lebererkrankungen (2018). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. J Hepatol 69 (2):461–511.

Fachinformation Maviret® (2020). 100 mg/40 mg Filmtabletten. Stand der Information März 2020. https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021676 , letzter Zugriff: 31.03.2020.

Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H et al. (2017). Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. Lancet Infect Dis 17 (10):1062–1068.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017 - In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg.Springer: 53-148.

Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Bräu N, Brown A et al. (2017). Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. In: N Engl J Med 377 (15):1448–1455.

G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtliche (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Glecaprevir/Pibrentasvir. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4791/2018-02-01_AM-RL-XII_Glecaprevir-Pibrentasvir_D-301_TrG.pdf , letzter Zugriff: 31.03.2020

G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2019). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, jugendliche Patienten 12 bis < 18 Jahre). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6055/2019-10-17_AM-RL-XII_Glecaprevir-Pibrentasvir_D-441_TrG.pdf , letzter Zugriff: 31.03.2020

Jonas MM, Squires RH, Rhee SM, Lin C-W, Bessho K, Feiterna-Sperling C et al. (2020). Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adolescents With Chronic Hepatitis C Virus: Part 1 of the DORA Study. Hepatol Res 71 (2): 456–462.

Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T et al. (2017). Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. J Hepatol 67 (2): 263–271.

Morawetz AS (2019). Behandlungsmöglichkeiten chronischer Viruserkrankungen und ihre Auswirkungen auf das öffentliche Gesundheitssystem. https://elib.suub.uni-bremen.de/edocs/00107737-1.pdf, letzter Zugriff: 31.03.2020.

Prescrire Int. (2018). Glecaprevir plus pibrentasvir (Maviret) in chronic hepatitis c. Prescrire Int. 28(202): 61.

PZ - Pharmazeutische Zeitung (2017). Glecaprevir|Maviret®|83|2017. https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/glecaprevirmaviretr832017/, letzter Zugriff: 30.04.2020.

Reau N, Kwo PY, Rhee S, Brown RS, Agarwal K, Angus P et al.(2018). Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients With Hepatitis C Virus Infection. Hepatol Res 68 (4): 1298–1307.

RKI - Robert-Koch-Institut (2017). Epidemiologisches Bulletin Nr.30. Hepatitis C im Jahr 2016. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/30_17.pdf, letzter Zugriff: 31.03.2020.

Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H et al. (2018): S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion“. Z Gastroenterol 56 (7):756–838.

Toyoda H, Chayama K, Suzuki F, Sato K, Atarashi T, Watanabe T et al. (2018). Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection. Hepatol Res 67 (2): 505–513.

Wyles D, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo PY. et al. (2018). Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: A partially randomized phase 3 clinical trial. Hepatol Res 67 (2): 514–523.

Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ. et al. (2018). Glecaprevir-Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. N Engl J Med 378 (4): 354–369.

4.12 Guselkumab

Handelsname: Tremfya®	**Pharmazeutischer Unternehmer:**
Indikation: Plaque-Psoriasis	**Janssen**
ATC-Code: L04AC16	**Markteinführung: Dezember 2017**
Darreichungsform: Injektionslösung	**DDD: 1,79 mg P** ▼

Bewertung

Guselkumab (Tremfya®) wurde im November 2017 als erster IL-23-Antagonist zentral durch die Europäische Kommission zugelassen. Der Antikörper bindet an das Interleukin(IL)-23-Protein und hemmt so die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-17A, IL-17F oder IL-23. Dadurch gehen bei Psoriasis Entzündungsprozesse in der Haut zurück.

Das Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Das Präparat steht als Fertigspritze mit einer Injektionslösung zur Verfügung, die 100 mg Guselkumab enthält. Verabreicht wird diese Dosis jeweils subkutan in den Wochen 0 und 4, danach alle acht Wochen. Spricht die Erkrankung nach 16 Wochen nicht auf die Behandlung an, sollte das Absetzen von Guselkumab in Erwägung gezogen werden (EMA, 2019).

Die Zulassung beruht auf drei pivotalen, randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studien (VOYAGE-1 bis -3), an denen erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis teilnahmen.

Die VOYAGE-1- und VOYAGE-2 waren doppelblind angelegt und vergleichbar aufgebaut: In drei Behandlungsarmen wurden Guselkumab, Placebo und Adalimumab miteinander verglichen. In VOYAGE-1 wurden die Teilnehmenden im Verhältnis 2:1:2 randomisiert, in VOYAGE-2 im Verhältnis 2:1:1. In beiden Studien hatten 60 bis 65 % bereits zuvor konventionelle systemische Therapien erhalten, rund 20 % andere Biologika.

Guselkumab wurde in einer Dosis von einmal wöchentlich 100 mg in den Wochen 0, 4 und 12 verabreicht, danach alle acht Wochen. Die Dosierung von Adalimumab lag bei einmal wöchentlich 40 mg in den Wochen 1 und 2, danach alle zwei Wochen (EMA, 2017).

In den Studien VOYAGE-1 mit 837 Teilnehmern (Blauvelt et al., 2017) und VOYAGE-2 mit 992 Teilnehmern (Reich et al., 2017) erfolgte nach der Randomisierung die Behandlung in den jeweiligen Armen über 16 Wochen. In beiden Studien schloss

sich eine zweite Phase an: Die Patienten, die zuerst Placebo erhielten, wurden anschließend mit Guselkumab behandelt. In den Behandlungsarmen mit Guselkumab und Adalimumab wurde die ursprüngliche Studienmedikation beibehalten. Diese Phase dauerte in VOYAGE-1 bis Woche 48, in VOYAGE-2 bis Woche 28. In VOYAGE-2 folgte darauf eine Phase mit randomisiertem Absetzen und Neubehandlung, je nach Ansprechen auf die ursprüngliche Medikation, bis Woche 48.

In beiden Studien wurden als primäre Endpunkte der Anteil der Patienten erhoben, die in Woche 16 im *Investigator's Global Assessment* (IGA) 0 oder 1 Punkte erhielten bzw. eine mindestens 90 % Verbesserung des *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 90) erreichten.

IGA 0/1 erreichten mit Placebo 7 bis 9 %, mit Guselkumab 84 bis 85 % und mit Adalimumab 66 bis 68 %. Der Endpunkt PASI 90 wurde als erfüllt gewertet bei 2 bis 3 % mit Placebo, bei 70 bis 73 % mit Guselkumab und bei 47 bis 50 % mit Adalimumab.

Zu den sekundären Endpunkten gehörten für den Vergleich von Guselkumab und Adalimumab in beiden Studien die gleichen Messgrößen in Woche 24, in VOYAGE-1 zusätzlich auch noch in Woche 48. Dabei blieben die Effekte stabil.

Die Studie NAVIGATE (Langley et al., 2018) verglich den therapeutischen Effekt von Guselkumab nach einer Vorbehandlung mit Ustekinumab mit einer Weiterführung der Ustekinumab-Behandlung. Von den 871 Teilnehmenden hatten etwa 55 % zuvor eine konventionelle systemische Vorbehandlung erhalten, etwa 20 % Biologika und bei etwa 60 % lagen Kontraindikationen, Unverträglichkeiten oder unzureichendes Ansprechen auf mindestens eine andere Therapie vor.

Alle Teilnehmer erhielten *open-label* in den Wochen 0 und 4 jeweils 45 bzw. 90 mg Ustekinumab, je nach Körpergewicht. In Woche 16 wurden diejenigen, die auf die Behandlung ansprachen, weiter mit Ustekinumab behandelt und erhielten danach alle zwölf Wochen eine Dosis. Bei Nicht-Ansprechen wurden die Teilnehmer randomisiert und erhielten doppelblind weiter wie beschrieben Ustekinumab oder Guselkumab, 100 mg in den Wochen 16 und 20, danach alle acht Wochen.

Erhoben wurde unter anderem der Anteil der Teilnehmer, die in den randomisierten Armen in Woche 28 IGA 0/1 erreichten. Mit Ustekinumab waren es 14 %, mit Guselkumab 31 %. Zum gleichen Zeitpunkt wurde auch PASI 90 erhoben. Diesen Endpunkt erreichten mit Ustekinumab 23 %, mit Guselkumab 48 %.

Nach der Zulassung wurden weitere multizentrische Phase III/IIIb- bzw. Phase IV-Studien veröffentlicht, in denen Guselkumab mit anderen systemischen Psoriasis-

Therapeutika bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis verglichen wurde. In allen Studien wurden die Teilnehmer im Verhältnis 1:1 auf Guselkumab (als subkutane Injektion einmal wöchentlich 100 mg in den Wochen 0, 4 und 12 verabreicht, danach alle acht Wochen) oder die aktive Kontrolle randomisiert.

In der POLARIS-Studie (Thaçi et al., 2019) erfolgte die Behandlung *open-label*, die Beurteiler der Endpunkte waren jedoch verblindet. Die 119 Teilnehmer hatten zuvor keine konventionellen systemischen Therapien oder Biologika erhalten. Als aktive Kontrolle diente ein orales Fertigpräparat mit einer Mischung aus Dimethylfumarat und Fumarsäureestern (Fumaderm® initial/Fumaderm®), das entsprechend seiner Zulassung individuell je nach Ansprechen und Verträglichkeit dosiert wurde. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten in Woche 24 mit einer 100 % Verbesserung des *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 100). Den primären Endpunkt erreichten mit Guselkumab 82 %, mit dem Fumarsäure-Präparat 14 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant.

An der doppelblinden ECLIPSE-Studie (Reich et al., 2019) nahmen 1.048 Patienten teil, von denen rund 40 % zuvor keine systemische Therapie erhalten hatten. Etwa 50 % hatten sich zuvor einer konventionellen systemischen Therapie und rund 30 % einer Behandlung mit Biologika unterzogen. Als aktive Kontrolle diente eine Behandlung mit Secukinumab, das als subkutane Injektion in einer Dosis von 300 mg wöchentlich in den Wochen 0 bis 4 verabreicht wurde, danach alle vier Wochen.

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten in Woche 48 mit einer mindestens 90 % Verbesserung des *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 90). Den primären Endpunkt erreichten mit Guselkumab 84 %, mit Secukinumab 70 % der Behandelten. Dabei konnte für Guselkumab sowohl Nicht-Unterlegenheit als auch Überlegenheit gegenüber Secukinuamb gezeigt werden.

An der doppelblinden IXORA-R-Studie (Blauvelt et al., 2019) nahmen 1.027 Patienten teil, bei denen rund 30 % zuvor eine konventionelle systemische Therapie beziehungsweise eine Behandlung mit Biologika erhalten hatten. Als aktive Kontrolle diente Ixekizumab, das als subkutane Injektion in einer Startdosis von 160 mg verabreicht wurde. Daran schloss sich alle zwei Wochen eine Erhaltungsdosis von 80 mg an.

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten in Woche 12 mit einer 100 % Verbesserung des *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 100). Den primären Endpunkt erreichten 25 % mit Guselkumab und 41 % mit Ixekizumab. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant.

In den Zulassungsstudien gehörten zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelereignissen Beschwerden an der Injektionsstelle sowie Infektionen der oberen Atemwege. Da das Infektrisiko insgesamt ansteigt, enthält die Fachinformation Hinweise zur Behandlung bei klinisch relevanten oder schwerwiegenden Infektionen. In den Zulassungsstudien fand sich kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen. Dieser Aspekt wird in den noch laufenden Studien jedoch weiter überwacht. Gleiches gilt auch für Überempfindlichkeitsreaktionen (EMA, 2017).

Die frühe Nutzenbewertung mit Beschluss des G-BA im Mai 2018 erfolgte für zwei Subgruppen mit unterschiedlichen zVT. Als Patientenpopulation A wurden dabei erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis definiert, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Für diese Gruppe wurden Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat, Phototherapie oder Secukinumab als zVT herangezogen. Für diese Gruppe bescheinigte der G-BA einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT Fumarsäureester, da in der POLARIS-Studie Guselkumab gegenüber der zVT Vorteile gezeigt hatte, die in ihrem Ausmaß als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens eingestuft wurden.

Als Patientenpopulation B wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis definiert, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und UVA-Bestrahlung) nur unzureichend angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder bei denen Kontraindikationen gegen diese Therapien bestehen. Für diese Gruppe wurden Adalimumab, Infliximab, Secukinumab oder Ustekinumab als zVT herangezogen. Hier wurde ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT Adalimumab attestiert. Tragende Gründe waren Vorteile von Guselkumab hinsichtlich Remission und Lebensqualität ohne Nachteile im Nebenwirkungsprofil und das Ausmaß des Zusatznutzens wurde als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens eingestuft (G-BA, 2018).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
erster IL-23-Antagonist, weitere systemische Behandlungsoption mit therapeutischen Vorteilen	Hinweis/Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen in zwei Patientenpopulationen	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	Prescrire	PZ
A	Mittel der Reserve	–	–	Schrittinnovation

Kosten

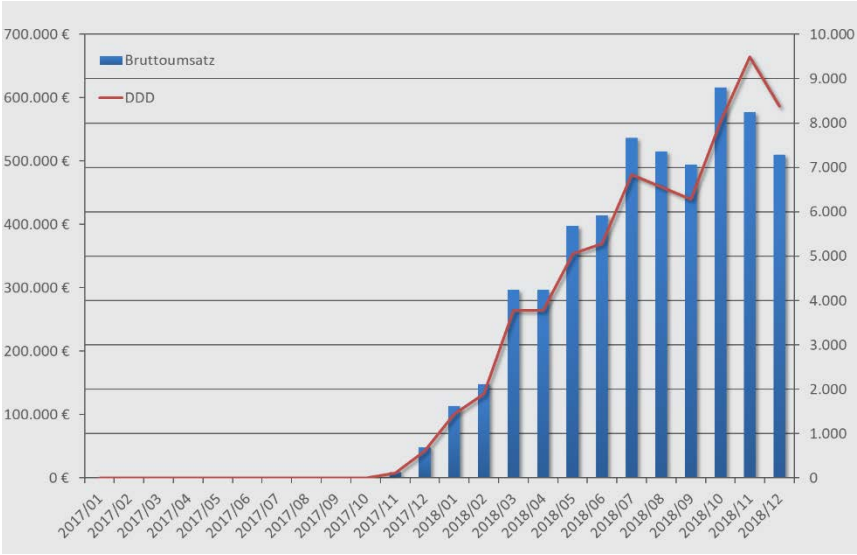
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Guselkumab	**100 mg alle 8 Wochen**	**6,5**	**21.022,14 €**
zVT für Patientenpopulation A: systemische Therapie notwendig			
Fumarsäureester	120 — 720 mg 1 — 3x tgl.	365	1.068,96 € — 6.413,74 €
Ciclosporin	2,5 — 5 mg/kg 2x tgl.	365	2.344,98 € — 4.958,89 €
Methotrexat	7,5 — 30 mg 1x wöch.	52	50,44 € — 1.452,58 €
Secukinumab	300 mg 1x monatl.	12	21.111,56 €
NB-UV-B	patientenindividuell		patientenindividuell
Photosoletherapie	patientenindividuell		patientenindividuell
zVT für Patientenpopulation B: Systemische Therapie mit Ciclosporin, MTX od. orale PUVA unzureichend wirksam bzw. vorliegen von Kontraindikationen oder Auftreten von UAW unter dieser Therapie			
Adalimumab	40 mg alle 2 Wochen	26	12.153,79 € — 23.073,05 €
Infliximab	5 mg/kg alle 8 Wochen	6,5	14.585,79 € — 18.979,12 €
Ustekinumab	45 mg alle 12 Wochen	4,3	22.302,47 €
Secukinumab	s.o.	s.o.	s.o.

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

Versorgungsanalysen

Der Bruttoumsatz sowie die DDD steigen ab November 2017 kontinuierlich an. Der Bruttoumsatz erreicht mit über 610.000 € im Oktober 2018 seinen Höchstand. Mit ca. 9.500 DDD wird im November 2018 der höchste Wert erreicht. Ab November 2018 verkehrt sich das bisherige Verhältnis zwischen DDD und Umsatz: Der Umsatz ist nun relativ niedriger.

Abbildung 4.12.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Guselkumab nach Monaten (2017 – 2018)



Wirkstoff und Pharmakologie

Guselkumab ist ein humaner, monoklonaler IgG1λ-Antikörper. Er bindet mit hoher Affinität an das Interleukin(IL)-23-Protein, das die Differenzierung, Proliferation und das Überleben von Immunzellen beeinflusst. Auf diesem Weg wird die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-17A, IL-17F oder IL-23 gehemmt.

Bei Psoriasis sind die Spiegel von IL-23 erhöht, das zu Entzündungsprozessen der Haut beiträgt. Wird die Aktivität der Zytokine gehemmt, geht auch die Entzündung in der Haut zurück (EMA, 2019).

Zulassung und Präparat

Guselkumab (Tremfya®) wurde im November 2017 als erster IL-23-Antagonist zentral durch die Europäische Kommission zugelassen. Als neuer Wirkstoff unterliegt Guselkumab zusätzlicher Überwachung und ist entsprechend mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet.

Das Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Während einer Schwangerschaft sollte die Anwendung von Guselkumab vermieden werden, da keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen vorliegen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und bis mindestens zwölf Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Auch in der Stillzeit ist die Anwendung nicht empfohlen, da es nicht bekannt ist, ob Guselkumab in die Muttermilch übergeht.

Das Präparat steht als Fertigspritze mit einer Injektionslösung zur Verfügung. Pro Fertigspritze sind 100 mg Guselkumab enthalten. Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg Guselkumab, die subkutan initial in den Wochen 0 und 4 verabreicht wird, danach alle acht Wochen. Spricht die Erkrankung nach 16 Wochen nicht auf die Behandlung an, sollte das Absetzen von Guselkumab in Erwägung gezogen werden. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung empfohlen, für Patienten ab 65 Jahre liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Guselkumab wurde nicht bei Patienten mit Beeinträchtigung der Funktion von Niere oder Leber untersucht. Die Fertigspritzen müssen im Kühlschrank aufbewahrt werden, dürfen aber nicht eingefroren werden (EMA, 2019).

Informationen zum Indikationsgebiet

Psoriasis ist eine Hauterkrankung, deren Ätiologie noch nicht vollständig geklärt ist. Es gibt deutliche Hinweise auf eine genetische Disposition. Auch immunologischen Faktoren kommt eine wichtige Rolle zu. Ob es sich bei Psoriasis tatsächlich um eine Autoimmunkrankheit handelt, ist bisher unklar.

Die Erkrankung kann sich in mehreren Formen manifestieren. Die häufigste Form ist die Psoriasis vulgaris, bei der sich schuppige gerötete Hautstellen (Plaques) bilden. Typischerweise sind die Plaques vor allem an den Ellenbogen und den Streckseiten der Unterarmen sowie an den Schienbeinen zu finden, allerdings können auch die Regionen um den Nabel, den Anus, hinter den Ohren und die Kopfhaut betroffen sein. Die Plaques sind oft mit Juckreiz verbunden und können auch bluten. Bei etwa der Hälfte der Patienten entwickelt sich die Psoriasis auch an den Finger- oder Zehennägeln, die sich verfärben und und auflösen können.

Zu den wichtigsten Komorbiditäten gehört die Psoriasis-Arthritis, die bei bis zu etwa 30 % der Psoriasis-Patienten vorkommt. Schmerzen und Schwellungen treten am häufigsten an den Gelenken von Fingern und Zehen auf. Typisch ist eine Entzündung aller Gelenke und der Weichteile an einem einzelnen Finger oder Zeh (Daktylitis). Auch das Sprunggelenk und Gelenke an Knie, Hüfte, Schulter oder Wirbelsäule können betroffen sein. Bei schwerer Psoriasis scheint auch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Diabetes mellitus erhöht zu sein. Für die Betroffenen bedeutet die Erkrankung wegen der sichtbaren Hautläsionen und der funktionellen Einschränkungen eine deutliche Belastung, die Lebensqualität ist oft deutlich reduziert.

Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten. Die Prävalenz ist in der Altersgruppe 50 bis 69 Jahre am höchsten. In Europa und Nordamerika sind rund 2 % der Bevölkerung an Psoriasis erkrankt, Männer etwa gleich häufig wie Frauen. Allerdings scheinen Männer etwas häufiger von den schweren Ausprägungen der Erkrankungen betroffen zu sein. Der Schweregrad der Erkrankung wird in der Regel über das Ausmaß der betroffenen Hautflächen sowie die damit verbundenen Beschwerden definiert. 70 bis 80 % der Erkrankten leiden lediglich unter leichter Psoriasis (Boehncke & Schön, 2015).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung beruht auf drei pivotalen randomisierten kontrollierten multizentrischen Phase-3-Studien (VOYAGE-1 bis -3), an denen erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis im durchschnittlichen Alter von 43 Jahren und einer mittleren Krankheitsdauer von 17 Jahren teilnahmen.

Die VOYAGE-1- und VOYAGE-2 waren doppelblind angelegt und vergleichbar aufgebaut: In drei Behandlungsarmen wurden Guselkumab, Placebo und Adalimumab miteinander verglichen. In VOYAGE-1 wurden die Teilnehmenden im Verhältnis 2:1:2 randomisiert, in VOYAGE-2 im Verhältnis 2:1:1. Die Vorbehandlung mit Guselkumab bzw. Adalimumab war nicht erlaubt, bei systemischen Therapien und anderen Biologika waren definierte Auswaschphasen vorgesehen. In beiden Studien hatten 60 bis 65 % bereits zuvor konventionelle systemische Therapien erhalten, rund 20 % andere Biologika.

Guselkumab wurde in einer Dosis von einmal wöchentlich 100 mg in den Wochen 0, 4 und 12 verabreicht, danach alle 8 Wochen. Die Dosierung von Adalimumab lag bei einmal wöchentlich 40 mg in den Wochen 1 und 2, danach alle zwei Wochen (EMA, 2017).

In den Studien VOYAGE-1 mit 837 Teilnehmern (Blauvelt et al., 2017) und VOYAGE-2 mit 992 Teilnehmern (Reich et al., 2017) erfolgte nach der Randomisierung die Behandlung in den jeweiligen Armen über 16 Wochen. In beiden Studien schloss sich eine zweite Phase an: Die Patienten, die zuerst Placebo erhielten, wurden anschließend mit Guselkumab behandelt. In den Behandlungsarmen mit Guselkumab und Adalimumab wurde die ursprüngliche Studienmedikation beibehalten. Diese Phase dauerte in VOYAGE-1 bis Woche 48, in VOYAGE-2 bis Woche 28. In VOYAGE-2 folgte darauf eine Phase mit randomisiertem Absetzen und Neubehandlung, je nach Ansprechen auf die ursprüngliche Medikation, bis Woche 48.

In beiden Studien wurden als primäre Endpunkte der Anteil der Patienten erhoben, die in Woche 16 im *Investigator's Global Assessment* (IGA) 0 oder 1 Punkte erhielten bzw. eine mindestens 90 % Verbesserung des *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 90) erreichten.

IGA 0/1 erreichten in mit Placebo 7 bis 9 %, mit Guselkumab 84 bis 85 % und mit Adalimumab 66 bis 68 %. Der Endpunkt PASI 90 wurde als erfüllt gewertet bei 2 bis 3 % mit Placebo, bei 70 bis 73 % mit Guselkumab und bei 47 bis 50 % mit Adalimumab.

Zu den sekundären Endpunkten gehörten für den Vergleich Guselkumab und Adalimumab in beiden Studien die gleichen Messgrößen in Woche 24, in VOYAGE-1 zusätzlich auch noch 48 Wochen. Dabei blieben die Effekte stabil.

Die Studie NAVIGATE (Langley et al., 2018) verglich den therapeutischen Effekt von Guselkumab nach einer Vorbehandlung mit Ustekinumab mit einer Weiterführung der Ustekinumab-Behandlung. Die 871 Teilnehmenden durften zuvor nicht mit Guselkumab oder Ustekinumab behandelt worden sein, für vorhergehende Behandlungen mit konventionellen systemischen Therapien oder Biologika waren definierte Auswaschphasen vorgesehen. Etwa 55 % hatten zuvor eine konventionelle systemische Vorbehandlung erhalten, etwa 20 % Biologika und bei etwa 60 % lagen Kontraindikationen, Unverträglichkeiten oder unzureichendes Ansprechen auf mindestens eine andere Therapie vor.

Alle Teilnehmenden erhielten open-label in den Wochen 0 und 4 jeweils 45 bzw. 90 mg Ustekinumab, je nach Körpergewicht. In Woche 16 wurden diejenigen, die auf die Behandlung ansprachen, weiter mit Ustekinumab behandelt und erhielten danach alle zwölf Wochen eine Dosis. Bei Nicht-Ansprechen wurden die Teilnehmer randomisiert und erhielten doppelblind weiter wie beschrieben Ustekinumab oder Guselkumab, 100 mg in den Wochen 16 und 20, danach alle 8 Wochen.

Erhoben wurde unter anderem der Anteil der Teilnehmer, die in den randomisierten Armen in Woche 28 IGA 0/1 erreichten. Mit Ustekinumab waren es 14 %, mit Guselkumab 31 %. Zum gleichen Zeitpunkt wurde auch PASI 90 erhoben. Diesen Endpunkt erreichten mit Ustekinumab 23 %, mit Guselkumab 48 %.

Nach der Zulassung wurden weitere multizentrische Phase III/IIIb- bzw. Phase-IV-Studien veröffentlicht, in denen Guselkumab mit anderen systemischen Psoriasis-Therapeutika bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis verglichen wurde. In allen Studien wurden die Teilnehmenden im Verhältnis 1:1 auf Guselkumab (als subkutane Injektion einmal wöchentlich 100 mg in den Wochen 0, 4 und 12 verabreicht, danach alle 8 Wochen) oder die aktive Kontrolle randomisiert.

In der POLARIS-Studie (Thaçi et al., 2019) erfolgte die Behandlung open-label, die Beurteiler der Endpunkte waren jedoch verblindet. Die 119 Teilnehmer hatten zuvor keine konventionellen systemischen Therapien oder Biologika erhalten. Als aktive Kontrolle diente ein orales Fertigpräparat mit einer Mischung aus Dimethylfumarat und Fumarsäureestern (Fumaderm initial/Fumaderm), das entsprechend seiner Zulassung individuell je nach Ansprechen und Verträglichkeit dosiert wurde. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten in Woche 24 mit einer 100 % Verbesserung des *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 100). Den primären Endpunkt erreichten mit Guselkumab 82 %, mit dem Fumarsäure-Präparat 14 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant.

An der doppelblinden ECLIPSE-Studie (Reich et al., 2019) nahmen 1048 Patienten teil, von denen rund 40 % zuvor keine systemische Therapie erhalten hatten. Etwa 50 % hatten sich zuvor einer konventionellen systemischen Therapie und rund 30 % einer Behandlung mit Biologika unterzogen. Als aktive Kontrolle diente eine Behandlung mit Secukinumab, das als subkutane Injektion in einer Dosis von 300 mg wöchentlich in den Wochen 0 bis 4 verabreicht wurde, danach alle vier Wochen.

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten in Woche 48 mit einer mindestens 90 % Verbesserung des *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 90). Den primären Endpunkt erreichten mit Guselkumab 84 %, mit Secukinumab 70 % der Behandelten. Dabei konnte für Guselkumab sowohl Nicht-Unterlegenheit als auch Überlegenheit gegenüber Secukinuamb gezeigt werden.

An der doppelblinden IXORA-R-Studie (Blauvelt et al., 2019) nahmen 1027 Patienten teil, bei denen rund 30 % zuvor eine konventionelle systemische Therapie beziehungsweise eine Behandlung mit Biologika erhalten hatten. Als aktive Kontrolle diente Ixekizumab, das als subkutane Injektion in einer Startdosis von

160 mg verabreicht wurde. Daran schloss sich alle zwei Wochen eine Erhaltungsdosis von 80 mg an.

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten in Woche 12 mit einer 100 % Verbesserung des *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 100). Den primären Endpunkt erreichten 25 % mit Guselkumab und 41 % mit Ixekizumab. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant.

In den Zulassungstudien gehörten zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelereignissen Beschwerden an der Injektionsstelle sowie Infektionen der oberen Atemwegen. Da das Infektrisiko insgesamt ansteigt, enthält die Fachinformation Hinweise zur Behandlung bei klinisch relevanten oder schwerwiegenden Infektionen. In den Zulassungsstudien fand sich kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen. Dieser Aspekt wird in den noch laufenden Studien jedoch weiter überwacht. Gleiches gilt auch für Überempfindlichkeitsreaktionen (EMA, 2017).

Leitlinienempfehlungen

In den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris aus dem Jahr 2017 wird Guselkumab noch nicht erwähnt (DDG, 2017).

Die britische NICE-Leitlinie zur Behandlung der Psoriasis sieht systemische Therapieoptionen vor, wenn eine topische Behandlung nicht ausreichend anschlägt. Bei Erwachsenen stehen dabei mehrere Biologika zur Auswahl. Guselkumab wird als eine von mehreren Behandlungsoptionen empfohlen, wenn bei Erwachsenen eine schwere Psoriasis auf andere systemische Behandlungen wie Ciclosporin, Methotrexat und PUVA nicht ausreichend anspricht bzw. diese Therapien kontraindiziert sind oder nicht vertragen werden. Wenn sich die Erkrankung nach 16-wöchiger Behandlung nicht deutlich verbessert hat, sollte die Therapie mit Guselkumab beendet werden (NICE, 2018).

Die Leitlinie der American Academy of Dermatology sieht Guselkumab als eine von mehreren Behandlungsoptionen für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, wenn eine Behandlung mit Biologika infrage kommt (Menter et al., 2019).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Die frühe Nutzenbewertung erfolgte für zwei Subgruppen, für die jeweils eine unterschiedliche zVT festgelegt wurde. Als Patientenpopulation A wurden dabei erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis definiert, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Für diese Gruppe wurden

Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat, Phototherapie oder Secukinumab als zVT herangezogen.

Als Patientenpopulation B wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis definiert, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und UVA-Bestrahlung) nur unzureichend angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder bei denen Kontraindikationen gegen diese Therapien bestehen. Für diese Gruppe wurden Adalimumab, Infliximab, Secukinuamb oder Ustekinumab als zVT herangezogen.

Der G-BA kam im Mai 2018 zu dem Beschluss, dass für die Patientenpopulation A ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT Fumarsäureester vorliegt. Als Basis der Bewertung wurde dabei die POLARIS-Studie herangezogen. Zu den tragenden Gründen zählen die Vorteile von Guselkumab gegenüber der zVT hinsichtlich Remission, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen, die in ihrem Ausmaß als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens eingestuft wurden.

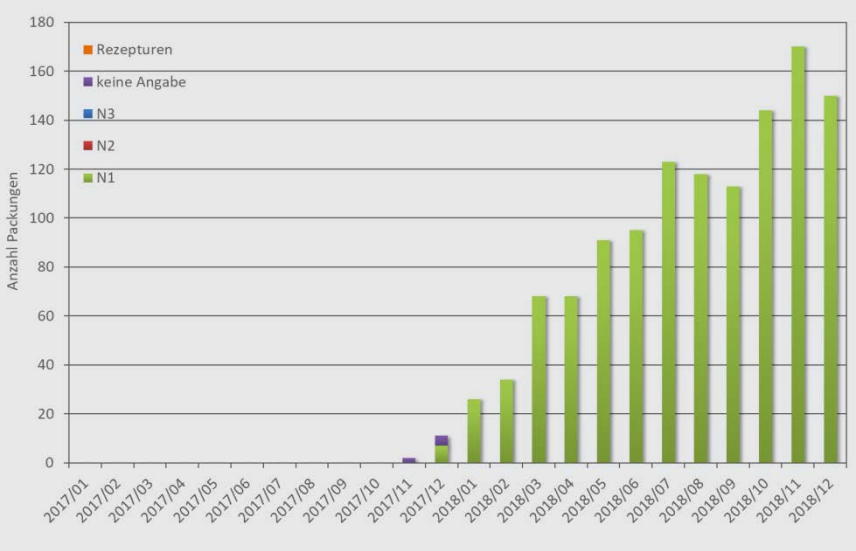
Für die Patientenpopulation B bescheinigte der G-BA im gleichen Beschluss einen **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT Adalimumab. Dabei stützte sich der G-BA auf die Zulassungsstudien VOYAGE-1 und VOYAGE-2. In der Auswertung wurde ein Vorteil von Guselkumab hinsichtlich Remission und Lebensqualität ohne Nachteile im Nebenwirkungsprofil gegenüber der zVT bescheinigt. Auch für diese Population wurde das Ausmaß des Zusatznutzens als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens eingestuft.

Mit seinem Beschluss folgte der G-BA für die Patientenpopulation A dem Gutachten des IQWiG. Für die Patientenpopulation B hatte das IQWiG zunächst einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen konstatiert. In einem Addendum auf der Basis von durch den pU nachgereichten Daten wurde diese Einschätzung auf Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen geändert (G-BA, 2018).

Versorgungsanalysen

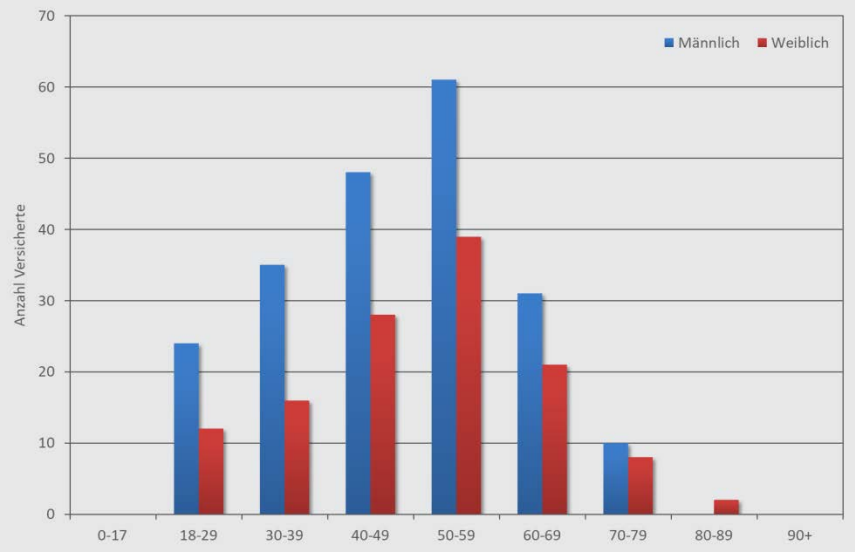
Die verordneten Tagesdosen (DDD) von Guselkumab nehmen ab November 2017 kontinuierlich zu. Mit 170 DDD wird im November 2018 das Maximum im betrachteten Zeitraum erreicht. Es werden dabei überwiegend N1-Packungen verordnet.

Abbildung 4.12.2: Verordnete Packungen Guselkumab je Monat nach Packungsgrößen (2017 – 2018)



Wird die Verordnungshäufigkeit von Guselkumab nach Alter und Geschlecht differenziert, wird deutlich, dass Guselkumab im jüngeren sowie mittleren Erwachsenenalter häufiger Männern als Frauen verordnet wird. Mit zunehmendem Alter nähern sich die geringer werdenden geschlechtsspezifischen Verordnungszahlen wieder an.

Abbildung 4.12.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Guselkumab nach Alter und Geschlecht (2018)



Quellen

atd – arznei-telegramm Datenbank (2019) Wirkstoff: Guselkumab. www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?art=mono&nummer=BKDW&ord=uaw, letzter Zugriff: 30.03.2020.

Blauvelt A, Papp K, Gottlieb A, Jarell A, Reich K, Maari C, et al. (2019). A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial. Br J Dermatol 182(6): 1348-1358.

Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK et al. (2017). Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator–controlled VOYAGE 1 trial. J Am Acad Dermatol 76(3): 405–417.

Boehncke WH & Schön MP (2015). Psoriasis Lancet 386(9997): 983-994.

DDG – Deutsche Dermatologische Gesellschaft (2017). S3-Leitlinie Therapie der Psoriasis vulgaris. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-001.html, letzter Zugriff 25.06.2020.

EMA – European Medicines Agency (2017). EPAR (Public Assessment Report) Tremfya. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tremfya, letzter Zugriff: 20.03.2020.

EMA – European Medicines Agency. (2019). Fachinformation Tremfya® (Stand Dezember 2019). https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tremfya, letzter Zugriff: 20.03.2020.

Fricke U, Hein L & Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg. Springer: 53–148.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Guselkumab (Plaque-Psoriasis). https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/332/, letzter Zugriff: 20.03.2020.

Langley RG, Tsai TF, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y et al. (2018). Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. Br J Dermatol 178(1): 114–123.

Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B et al. (2019). Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol 80(4): 1029–1072.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence (2018). Guselkumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. https://www.nice.org.uk/guidance/ta521, letzter Zugriff: 25.06.2020.

PZ – Pharmazeutische Zeitung (2019). Guselkumab|Tremfya|51|2017|. https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/guselkumabtremfyar512017/, letzter Zugriff: 30.03.2020.

Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B et al. (2017). Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator–controlled VOYAGE 2 trial. J Am Acad Dermatol 76(3): 418–431.

Reich K., Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, et al. (2019). Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. Lancet 394(10201): 831–839.

Thaçi D, Pinter A, Sebastian M, Termeer C, Sticherling M, Gerdes S, et al. (2019). Guselkumab is superior to fumaric acid esters in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are naive to systemic treatment: results from a randomized, active-comparator-controlled phase IIIb trial (POLARIS). Br J Dermatol, online first 09.11.2019, 10.1111/bjd.18696. 1-11.

4.13 Inotuzumab Ozogamicin

Handelsname: Besponsa®	**Pharmazeutischer Unternehmer: Pfizer**
Indikation: Akute lymphatische Leukämie	**Markteinführung: August 2017**
ATC-Code: L01XC26	
Darreichungsform: Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	**DDD: 0,1 mg** **O,▼**

Bewertung

Inotuzumab Ozogamicin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, welches aus einem rekombinanten, humanisierten, monoklonalen IgG4-kappa-Antikörper und dem zytotoxischen Ozogamicin (N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin) besteht. Beide Bestandteile sind kovalent über einen durch Säure spaltbaren Linker verbunden. Der Antikörper ist gegen den B-Zell-Rezeptor CD22 gerichtet. Daher bindet das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat an CD22-exprimierende Tumorzellen und wird in diese aufgenommen. Intrazellulär wird der Linker hydrolytisch gespalten, wobei N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid entsteht. Dieses induziert DNA-Doppelstrangbrüche, welche letztlich zur Apoptose führen (Fachinformation Besponsa®, 2019; CHMP, 2017).

Inotuzumab Ozogamicin wurde im Juni 2017 nach einem positiven Votum des CHMP zentral durch die EC zugelassen als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL (akuter lymphatischer Leukämie). Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens einem Tyrosinkinase-Inhibitor aufweisen (CHMP, 2017). Auf dem deutschen Markt steht Inotuzumab Ozogamicin seit August 2017 unter dem Namen Besponsa® in Form eines Pulvers für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung. Das Pulver wird unter aseptischen Bedingungen mit Wasser rekonstituiert und anschließend mit 0,9 %iger Kochsalzlösung verdünnt. Die Verabreichung erfolgt in Drei- bis Vier-Wochen-Zyklen. Für Patienten mit bevorstehender hämatopoetischer Stammzelltransplantation (*Haematopoietic Stem Cell Transplant*, HSCT) werden zwei Zyklen empfohlen, ein dritter Zyklus kann erwogen werden. Patienten ohne bevorstehende HSCT erhalten maximal sechs Zyklen. Im ersten Zyklus beträgt die empfohlene Gesamtdosis 1,8 mg/m^2 KOF, aufgeteilt auf die Tage 1, 8 und 15 (0,8/0,5/ 0,5 mg/m^2 KOF). In den darauffolgenden Zyklen beträgt die Gesamtdosis je nach Ansprechen 1,5 mg/m^2 KOF oder 1,8 mg/m^2 KOF. Alle Patienten, die innerhalb von drei Zyklen keine komplette Remission erreichen, sollten die Behandlung abbrechen (Fachinformation Besponsa®, 2019).

Die Zulassung von Inotuzumab Ozogamicin basiert auf der multizentrischen, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie INO-VATE (Sponsor: Pfizer, NCT01564784). Insgesamt wurden 326 erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL randomisiert. Inotuzumab Ozogamicin wurde intravenös mit 1,8 mg/m^2 KOF pro Zyklus appliziert, aufgeteilt auf die Tage 1, 8 und 15 (0,8/0,5/0,5 mg/m^2 KOF). Bis zu sechs Zyklen mit einer Dauer von je 21 bis 28 Tagen waren vorgesehen. Bei Patienten mit kompletter Remission wurde die Dosis auf 1,5 mg/m^2 KOF pro Zyklus verringert, wobei jeweils 0,5 mg/m^2 KOF an den Tagen 1, 8 und 15 appliziert wurden. Der Komparator war eine vom Arzt auszuwählende Chemotherapie. Zur Wahl standen dabei die Chemotherapie-Regime FLAG (Fludarabin plus Cytarabin plus Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor), MXN/Ara-C (Mitoxantron plus Cytarabin) und HIDAC (Hochdosis-Cytarabin). Informationen zu den Dosierungen finden sich in der Onlineversion dieses Reports. Die anschließende Konsolidierungstherapie war nicht im Protokoll festgelegt. Es lag im Ermessen des behandelnden Arztes, ob ein Patient eine HSCT erhielt.

Die Studie hatte zwei primäre Endpunkte: zum einen das Gesamtüberleben und zum anderen den Anteil der Patienten, die eine komplette Remission mit oder ohne vollständige Erholung des peripheren Blutbildes erlangten. Von den 326 randomisierten Patienten erhielten 164 Inotuzumab Ozogamicin und 143 eines der Chemotherapie-Regime. Die Differenz kam zustande, da 19 Patienten (11,7 %), die der Chemotherapie-Gruppe zugeordnet wurden, keine erste Dosis erhielten, 17 davon aufgrund des Rückzugs ihrer Einverständniserklärung oder der Entscheidung des Prüfarztes. Zum Teil wurden diese Patienten direkt zensiert, zum Teil weiter nachverfolgt. Insgesamt wurden im Verlauf der Studie im Chemotherapie-Arm 15 Patienten (9,3 %) der *Intention-To-Treat*-Population (ITT-Population) zensiert, da ihre Daten zum Überleben nicht weiter erfasst wurden. Im Inotuzumab-Arm waren es nur drei Patienten (1,8 %). Daraus ergibt sich eine Unsicherheit bei der Aussagekraft der Ergebnisse. Gemäß ITT-Analyse hatten die Patienten im Inotuzumab-Arm ein 25 % niedrigeres Sterberisiko (HR: 0,75, 97,5 % KI [0,57; 0,99], p = 0,0105). Der Unterschied beim mittleren Gesamtüberleben fiel mit 1,5 Monaten moderat aus. Im Inotuzumab-Arm betrug es 7,7 Monate (95 % KI [6,0; 9,2]), im Chemotherapie-Arm 6,2 Monate (95 % KI [4,7; 8,3]). In der Subgruppenanalyse zeigten sich inkonsistente Ergebnisse. Auffällig ist, dass das mittlere Gesamtüberleben für einige Patientengruppen unter Inotuzumab Ozogamicin numerisch kürzer war als unter Chemotherapie. Dazu zählten die Patienten, die ein Philadelphia-Chromosom aufwiesen, jene, die bereits vor der Studie eine HSCT erhalten hatten und Patienten, bei denen weniger als 90 % der Blasten eine CD-22-Expression aufwiesen. Im Rahmen einer exploratorischen *Post-hoc*-Analyse wurde auch die 2-Jahres-Überlebensrate der ITT-Population ermittelt. Sie lag bei 22,8 % (95 % KI

[16,7; 29,6]) für die Inotuzumab-Gruppe und 10,0 % (95 % KI [5,7; 15,5], p = 0,004) für die Chemotherapie-Gruppe. Eine komplette Remission erreichten gemäß ITT-Analyse 73,8 % der Patienten unter Inotuzumab Ozogamicin und 30,9 % der Patienten unter Chemotherapie (p < 0,0001). Die Subgruppenanalyse zeigte eine weitestgehende Konsistenz dieser Ergebnisse. Für Patienten mit Philadelphia-Chromosom und für Patienten, bei denen weniger als 70 % der Blasten eine CD-22-Expression aufwiesen, war der Unterschied zur Chemotherapie nicht signifikant. Betrachtet man nur jene Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, erreichte numerisch ebenfalls ein größerer Anteil im Inotuzumab-Arm eine komplette Remission im Vergleich zu den Patienten im Chemotherapie-Arm (73,8 % versus 35,0 %).

Als einer der sekundären Endpunkte wurde erfasst, wie viele Patienten der ITT-Population eine HSCT erhielten. Im Inotuzumab-Arm konnten insgesamt 48,2 % (95 % KI [40,3; 56,1]) transplantiert werden, im Chemotherapie-Arm 22,2 % (95 % KI [16,1; 29,4], p < 0,0001). Betrachtet man nur jene Patienten, die direkt nach der Studienmedikation eine HSCT erhielten ohne vorherige Induktionstherapie, so waren dies 42,7 % (95 % KI [35,0; 50,6]) nach Inotuzumab Ozogamicin und 11,1 % (95 % KI [6,7; 17,0], p < 0,0001) nach Chemotherapie (Kantarjian et al., 2019; G-BA, 2017).

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D sowie der zugehörigen visuellen Analogskala erfasst. Numerisch ergab sich bei allen drei Messinstrumenten ein besserer Gesundheitszustand unter Inotuzumab, allerdings waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen feststellbar. Aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten, insbesondere im Chemotherapie-Arm, sind diese Ergebnisse nur bedingt aussagekräftig (Kantarjian et al., 2018).

Eine zeitweilige Unterbrechung der Medikation aufgrund von UAE trat im Inotuzumab-Arm numerisch häufiger auf als im Chemotherapie-Arm (43,9 % versus 18,9 %). Gleiches galt für einen UAE-bedingten Abbruch der Medikation (18,9 % versus 7,7 %). Jedoch wurden für Inotuzumab Ozogamicin weniger schwerwiegende UAE (Grad ≥ 3) beobachtet als für die Chemotherapie (90,9 % versus 96,5 %). Die häufigsten davon waren im Inotuzumab-Arm Thrombozytopenie (40,9 %), Neutropenie (47,0 % insgesamt, 26,8 % fieberhaft), Leukopenie (26,8 %), Anämie (22,6 %) und Lymphopenie (16,5 %). Auffällig war das höhere Risiko unter Inotuzumab Ozogamicin für eine schwerwiegende Lebervenenverschlusskrankheit (11,6 % versus 2,1 %) (Kantarjian et al., 2019).

In der geplanten OBERON-Studie (Sponsor: Novartis, NCT03628053) soll ein Vergleich zwischen Inotuzumab Ozogamicin oder Blinatumomab gegen Tisagenlecleucel bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL erfolgen. Der Abschluss dieser Studie soll im Oktober 2025 erfolgen (ClinicalTrials.gov, 2020c).

Der medizinische Zusatznutzen gilt für ein *Orphan*-Arzneimittel durch die Zulassung als belegt. Das **Ausmaß des Zusatznutzens** wurde im Januar 2018 durch den G-BA auf Grundlage der Zulassungsstudie INO-VATE als **gering** eingestuft. Den Vorteilen von Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zu einer Chemotherapie beim Gesamtüberleben und bei den Nebenwirkungen stand das Fehlen aussagekräftiger Daten zur Morbidität und zur Lebensqualität gegenüber (G-BA, 2018).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
erstes CD-22-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	moderat verlängertes Gesamtüberleben und höhere Rate kompletter Remission gegenüber Chemotherapie bei Philadelphia-Chromosom-negativen Patienten	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	–	–	Possibly helpful	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Inotuzumab Ozogamicin	**2 bis 6 Zyklen*: 1. Zyklus: 1,8 mg/m² KOF verteilt auf Tage 1, 8 und 15 (0,8 mg/m² KOF – 0,5 mg/m² KOF – 0,5 mg/m² KOF) 2. + 3. Zyklus: 1,5 mg/m² KOF (siehe 4. Zyklus) oder 1,8 mg/m² KOF (siehe 1. Zyklus) 4. – 6. Zyklus: 1,5 mg/m² KOF gleichmäßig verteilt auf die Tage 1, 8 und 15**	**6 – 18**	**84.055,72 € –252.167,16 €**

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020
*1. Zyklus: 3 Wochen, verlängerbar auf 4 Wochen; alle nachfolgenden Zyklen: 4 Wochen

Versorgungsanalysen

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten konnten aus Datenschutzgründen keine Versorgungsanalysen zu Inotuzumab Ozogamicin erstellt werden.

Wirkstoff und Pharmakologie

Inotuzumab Ozogamicin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. Der rekombinante, humanisierte, monoklonale IgG4-kappa-Antikörper richtet sich gegen den B-Zell-Rezeptor CD22. Die Herstellung des Antikörpers erfolgt in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters. Der Antikörper ist kovalent über einen durch Säure spaltbaren Linker an die zytotoxische Komponente Ozogamicin gebunden, wobei es sich chemisch gesehen um N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin handelt. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat bindet an CD22-exprimierende Tumorzellen und wird in diese aufgenommen. Intrazellulär wird der Linker hydrolytisch gespalten, wobei N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid entsteht. Dieses induziert DNA-Doppelstrangbrüche, welche zu Zellzyklus-Arrest und Apoptose-Induktion führen (Fachinformation Besponsa®, 2019; CHMP, 2017).

Die zytotoxische Komponente Ozogamicin findet seit April 2018 in einem weiteren Antikörper-Wirkstoff-Konjugat namens Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®) Verwendung. Der humanisierte, monoklonale IgG4-kappa-Antikörper ist gegen den Rezeptor CD33 gerichtet, welcher auf myeloischen Vorläuferzellen exprimiert wird. Anwendungsgebiet ist dementsprechend nicht die ALL, sondern die akute myeloische Leukämie (Fachinformation Mylotarg®, 2019).

Zulassung und Präparat

Inotuzumab Ozogamicin wurde im Juni 2017 nach einem positiven Votum des CHMP zentral durch die EC zugelassen, als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL (akuter lymphatischer Leukämie). Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens einem Tyrosinkinase-Inhibitor aufweisen. Grundlage für die Beurteilung durch den CHMP waren die Datenschnitte der INO-VATE-Studie vom 2. Oktober 2014 und 8. März 2016 (CHMP, 2017). Inotuzumab Ozogamicin wurde unter dem Namen Besponsa® im August 2017 auf dem deutschen Markt eingeführt. Es ist als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verfügbar. Jede Durchstechflasche enthält 1 mg Inotuzumab Ozogamicin. Das Pulver wird unter aseptischen Bedingungen mit Wasser rekonstituiert und anschließend mit 0,9 %iger Kochsalzlösung verdünnt. Die Wirkstoffkonzentration der verdünnten Infusionslösung soll zwi-

schen 0,01 und 0,1 mg/ml liegen. Inotuzumab Ozogamicin wird in Drei- bis Vier-Wochen-Zyklen verabreicht. Für Patienten mit bevorstehender hämatopoetischer Stammzelltransplantation (Haematopoietic Stem Cell Transplant, HSCT) werden zwei Zyklen empfohlen, ein dritter Zyklus kann erwogen werden. Patienten ohne bevorstehende HSCT erhalten maximal sechs Zyklen. Die Dosierung erfolgt nach Körperoberfläche. Im ersten Zyklus beträgt die empfohlene Gesamtdosis 1,8 mg/m2, aufgeteilt auf die Tage 1, 8 und 15 (0,8/0,5/0,5 mg/m2). In den darauffolgenden Zyklen beträgt die Gesamtdosis bei Patienten mit kompletter Remission 1,5 mg/m2, bei jenen ohne komplette Remission 1,8 mg/m2. Alle Patienten, die innerhalb von drei Zyklen keine komplette Remission erreichen, sollten die Behandlung abbrechen (Fachinformation Besponsa®, 2019).

Informationen zum Indikationsgebiet

Leukämien sind maligne Erkrankungen, die durch Mutationen von Blutzellen entstehen. Die Blutzellen werden in drei Zellreihen unterteilt: Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten, wobei letztere nochmals unterschieden werden in Lymphozyten, Granulozyten und Monozyten. Dementsprechend werden Leukämien eingeteilt in lymphatische (die Lymphozyten und deren Vorstufen betreffende) und myeloische (die Granulozyten, Monozyten, Erythrozyten oder Thrombozyten und deren Vorstufen betreffende) Leukämien. Meistens sind bei myeloischen Leukämien die Vorläuferzellen der Granulozyten betroffen (Yiallouros, 2020). Eine zusätzliche Einteilung erfolgt nach Erkrankungsverlauf in akute und chronische Leukämien.

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) wird gemäß *European Group for the Immunological Classification of Leukemias* (EGIL) mittels Immunphänotypisierung weiter unterteilt. Anhand von Oberflächen-Antigenen erfolgt eine Zuordnung der lymphatischen Blasten zur B- oder T-Zellreihe, sodass unterschieden wird in B-Linien-ALL und T-Linien-ALL. Ein für die B-Linien-ALL typisches Oberflächenantigen ist beispielsweise der Rezeptor CD22. Je nach Reifungsgrad der Zellen wird noch weiter unterteilt: Zur B-Vorläufer ALL gehören die Pro-B-ALL, die *common* B-ALL und die Prä-B-ALL. Davon abzugrenzen ist die reifzellige B-ALL, welche auch unter dem Namen Burkitt-Lymphom bekannt ist. Die T-Linien-ALL wird differenziert in *early*, thymisch und *mature*. Für die Therapie und Prognostik ist nicht nur die Immunphänotypisierung relevant, sondern auch die zytogenetische Untersuchung. Eine der bekanntesten Mutationen ist die Translokation zwischen Chromosom 9 und 22, welche zur Ausbildung des sogenannten Philadelphia-Chromosoms führt. Das Philadelphia-Chromosom weist bei der B-Vorläufer-ALL eine Inzidenz von 30 bis 50 % auf.

Die bei der ALL auftretende unkontrollierte Vermehrung und Ansammlung entarteter unreifer Lymphozyten-Vorläuferzellen im Knochenmark, Blut, lymphatischen und nicht-lymphatischen Gewebe führt zur Verdrängung des normalen blutbildenden Knochenmarks. Dementsprechend kommt es zu einem Mangel an Zellen der anderen Zellreihen. Ohne Therapie führt die ALL innerhalb weniger Monate zum Tod, der Therapieanspruch ist jedoch kurativ. In den letzten Jahrzehnten haben sich die Langzeitüberlebensraten bei Erwachsenen verbessert. Sie liegen derzeit für Patienten bis zum Alter von 55 Jahren bei etwa 60 %, wobei je nach Alter und Risikogruppe eine große Variabilität besteht. Bei rezidivierter ALL ist das Gesamtüberleben erheblich geringer.

Ein wesentlicher Bestandteil der Therapie der Postremissionstherapie ist die Stammzelltransplantation. Die Indikationsstellung dafür wird in der Erstremission international unterschiedlich gestellt. Die Mehrzahl der Studiengruppen verfolgt einen risikobasierten Ansatz. Bei Patienten mit Hochrisiko-Merkmalen wird eine Transplantation bereits in der ersten vollständigen Remission angestrebt, bei Standardrisiko-Patienten hingegen nicht, da diese auch mit konventioneller Chemotherapie eine Überlebensrate von über 60 % erreichen. Bei molekularem Rezidiv oder Therapieversagen wird auch für Standardrisiko-Patienten eine Transplantation angestrebt. Bei jüngeren Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver ALL besteht aktuell unabhängig vom molekularen Ansprechen die Indikation für eine Stammzelltransplantation.

Die ALL tritt insgesamt selten auf. Ihre Inzidenz liegt bei 1,1 Neuerkrankungen im Jahr pro 100.000 Einwohner. Der erste Häufigkeitsgipfel der ALL liegt im Kindesalter unter fünf Jahren (5,3/100.000 pro Jahr), fällt danach kontinuierlich ab und steigt bei über 50-Jährigen wieder langsam an mit einem zweiten Häufigkeitsgipfel bei über 80-Jährigen (2,3/100.000 pro Jahr). Männer sind 1,4-fach so oft betroffen wie Frauen (DGHO, 2018).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung von Inotuzumab Ozogamicin basiert auf der multizentrischen, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie INO-VATE (Sponsor: Pfizer, NCT01564784). Insgesamt wurden 326 erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL randomisiert. Die Studie lief nach der Randomisierung des letzten Patienten noch zwei Jahre, um eine mindestens zweijährige Nachbeobachtungsdauer für alle Studienteilnehmer zu gewährleisten und wurde am 4. Januar 2017 abgeschlossen. Die maximale Nachbeobachtungsdauer eines Patienten betrug 49,7 Monate. Inotuzumab Ozogamicin wurde intravenös mit 1,8 mg/m^2 pro Zyklus appliziert, aufgeteilt auf die Tage 1, 8 und 15 (0,8/0,5/0,5 mg/m^2). Es konnten bis zu sechs Zyklen mit einer Dauer von je 21 bis

28 Tagen durchlaufen werden. Bei Patienten mit kompletter Remission wurde die Dosis auf 1,5 mg/m^2 pro Zyklus verringert, wobei jeweils 0,5 mg/m^2 an den Tagen 1, 8 und 15 appliziert wurden. Der Komparator war eine vom Arzt auszuwählende Chemotherapie. Zur Wahl standen dabei die Chemotherapie-Regime FLAG (Fludarabin plus Cytarabin plus Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor), MXN/Ara-C (Mitoxantron plus Cytarabin) und HIDAC (Hochdosis-Cytarabin). Das FLAG-Regime umfasste bis zu vier 28-tägige Zyklen, wobei Cytarabin mit 2,0 g/m^2/d an den Tagen 1 bis 6 verabreicht wurde, Fludarabin mit 30 mg/m^2/d an den Tagen 2 bis 6 und der Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor mit 5 µg/kg/d oder in der am jeweiligen Studiencenter üblichen Dosis. Beim MXN/Ara-C-Regime waren bis zu vier Zyklen à 15 bis 20 Tage möglich. Cytarabin wurde an den Tagen 1 bis 7 mit 200 mg/m^2/d verabreicht und Mitoxantron an den Tagen 1 bis 3 mit 12 mg/m^2/d. Bei letzterem konnte je nach Alter, Komorbiditäten und früherer Anthrazyklin-Gabe eine Dosisreduktion auf 8 mg/m^2/d erfolgen. Das HIDAC-Regime umfasste bis zu zwei 12-tägige Zyklen Cytarabin. Die Dosis betrug 3,0 g/m^2/d alle 12 Stunden. Bei Patienten ab 55 Jahren konnte sie auf bis zu 1,5 g/m^2/d reduziert werden, bei Patienten über 60 Jahren wurde sie generell auf 1,5 g/m^2/d reduziert. Welche Konsolidierungstherapie anschließend folgte, war nicht im Protokoll festgelegt. Es lag im Ermessen des behandelnden Arztes, ob ein Patient eine HSCT erhielt.

Die Studie hatte zwei primäre Endpunkte: zum einen das Gesamtüberleben und zum anderen den Anteil der Patienten, die eine komplette Remission mit oder ohne vollständige Erholung des peripheren Blutbildes erlangten. Von den 326 randomisierten Patienten erhielten 164 Inotuzumab Ozogamicin und 143 eines der Chemotherapie-Regime. Die Differenz kam zustande, da 19 Patienten (11,7 %), die der Chemotherapie-Gruppe zugeordnet wurden, keine erste Dosis erhielten, 17 davon aufgrund des Rückzugs ihrer Einverständniserklärung oder der Entscheidung des Prüfarztes. Zum Teil wurden diese Patienten direkt zensiert, zum Teil weiter nachverfolgt. Insgesamt wurden im Verlauf der Studie im Chemotherapie-Arm 15 Patienten (9,3 %) der *Intention-To-Treat*-Population (ITT-Population) zensiert, da ihre Daten zum Überleben nicht weiter erfasst wurden. Im Inotuzumab-Arm waren es nur drei Patienten (1,8 %). Daraus ergibt sich eine Unsicherheit bei der Aussagekraft der Ergebnisse. Gemäß ITT-Analyse hatten die Patienten im Inotuzumab-Arm ein 25 % niedrigeres Sterberisiko (HR: 0,75, 97,5 % KI [0,57; 0,99], p = 0,0105). Die Überlebenswahrscheinlichkeitskurven lagen für die ersten 14 Monate noch verhältnismäßig nahe beisammen und divergierten danach deutlicher. Dementsprechend fiel der Unterschied beim mittleren Gesamtüberleben mit 1,5 Monaten moderat aus. Im Inotuzumab-Arm betrug es 7,7 Monate (95 % KI [6,0; 9,2]), im Chemotherapie-Arm 6,2 Monate (95 % KI [4,7; 8,3]). In der Subgruppenanalyse zeigten sich inkonsistente Ergebnisse. Auffällig ist, dass das mittlere Gesamtüber-

leben für einige Patientengruppen unter Inotuzumab Ozogamicin numerisch kürzer war als unter Chemotherapie. Dazu zählten die Patienten, die ein Philadelphia-Chromosom aufwiesen, jene, die bereits vor der Studie eine HSCT erhalten hatten und Patienten, bei denen weniger als 90 % der Blasten eine CD-22-Expression aufwiesen. Im Rahmen einer exploratorischen *Post-hoc*-Analyse wurde auch die 2-Jahres-Überlebensrate der ITT-Population ermittelt. Sie lag bei 22,8 % (95 % KI [16,7; 29,6]) für die Inotuzumab-Gruppe und 10,0 % (95 % KI [5,7; 15,5], p = 0,004) für die Chemotherapie-Gruppe. Der Anteil der Patienten, die eine komplette Remission erreichten, wurde sowohl für die ITT-Population als auch für diejenigen Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (modifizierte ITT-Population), ermittelt. Gemäß ITT-Analyse erreichten 73,8 % der Patienten unter Inotuzumab Ozogamicin eine komplette Remission und 30,9 % der Patienten unter Chemotherapie (p < 0,0001). Die Subgruppenanalyse zeigte eine weitestgehende Konsistenz dieser Ergebnisse. Für Patienten mit Philadelphia-Chromosom und für Patienten, bei denen weniger als 70 % der Blasten eine CD-22-Expression aufwiesen, war der Unterschied zur Chemotherapie nicht signifikant. Bei Betrachtung der modifizierten ITT-Population erreichte numerisch ebenfalls ein größerer Anteil der Inotuzumab-Patienten eine komplette Remission im Vergleich zu den Patienten im Chemotherapie-Arm (73,8 % versus 35,0 %).

Als einer der sekundären Endpunkte wurde erfasst, wie viele Patienten der ITT-Population eine HSCT erhielten. Im Inotuzumab-Arm konnten insgesamt 48,2 % (95 % KI [40,3; 56,1]) transplantiert werden, im Chemotherapie-Arm 22,2 % (95 % KI [16,1; 29,4], p < 0,0001). Betrachtet man nur jene Patienten, die direkt nach der Studienmedikation eine HSCT erhielten ohne vorherige Induktionstherapie, so waren dies 42,7 % (95 % KI [35,0; 50,6]) nach Inotuzumab Ozogamicin und 11,1 % (95 % KI [6,7; 17,0], p < 0,0001) nach Chemotherapie (Kantarjian et al., 2019; G-BA, 2017).

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D sowie der zugehörigen visuellen Analogskala erfasst. Numerisch ergab sich bei allen drei Messinstrumenten ein besserer Gesundheitszustand unter Inotuzumab, allerdings waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen feststellbar. Aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten, insbesondere im Chemotherapie-Arm, sind diese Ergebnisse nur bedingt aussagekräftig (Kantarjian et al., 2018).

Eine zeitweilige Unterbrechung der Medikation aufgrund von UAE trat im Inotuzumab-Arm numerisch häufiger auf als im Chemotherapie-Arm (43,9 % vs. 18,9 %). Gleiches galt für einen UAE-bedingten Abbruch der Medikation (18,9 % vs. 7,7 %). Jedoch wurden für Inotuzumab Ozogamicin weniger schwerwiegende UAE (Grad

≥ 3) beobachtet als für die Chemotherapie (90,9 % vs. 96,5 %). Die häufigsten davon waren im Inotuzumab-Arm Thrombozytopenie (40,9 %), Neutropenie (47,0 % insgesamt, 26,8 % fieberhaft), Leukopenie (26,8 %), Anämie (22,6 %) und Lymphopenie (16,5 %). Auffällig war das höhere Risiko unter Inotuzumab Ozogamicin für eine schwerwiegende Lebervenenverschlusskrankheit (11,6 % vs. 2,1 %) (Kantarjian et al., 2019).

In der OBERON-Studie (Sponsor: Novartis, NCT03628053) soll ein Vergleich zwischen Inotuzumab Ozogamicin oder Blinatumomab gegen Tisagenlecleucel bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL erfolgen. Der Abschluss der Studie ist für Oktober 2025 geplant (ClinicalTrials.gov, 2020c). Eine weitere Studie (Sponsor: Children's Oncology Group, NCT03959085) prüft Inotuzumab Ozogamicin als *Add-on* zu einer Standard-Chemotherapie bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Hochrisiko-B-ALL. Die Studie läuft voraussichtlich bis Mai 2027 (ClinicalTrials.gov, 2020b). Des Weiteren wird im Rahmen der ALLTogether1-Studie unter anderem Inotuzumab Ozogamicin als zusätzliche Medikation vor einer Standard-Erhaltungstherapie bei Patienten von 1 bis 45 Jahren mit neu diagnostizierter ALL untersucht. Die Datenerhebung für den primären Endpunkt soll bis Juni 2027 abgeschlossen werden (ClinicalTrials.gov, 2020a). Inotuzumab wurde zudem bereits in Kombination mit Rituximab beim refraktären oder rezidivierten aggressiven Non-Hodgkin-Lymphom untersucht. Komparator war eine vom Arzt auszuwählende Therapie aus Bendamustin plus Rituximab oder Gemcitabin plus Rituximab. Die Studie (Sponsor: Pfizer, NCT01232556) wurde vorzeitig abgebrochen, da bei der Zwischenanalyse keine Aussicht auf Überlegenheit von Inotuzumab gegeben war (Dang et al., 2018).

Leitlinienempfehlungen

In der Onkopedia-Leitlinie wird Inotuzumab Ozogamicin gemäß seiner Zulassung für die ALL-Rezidivtherapie empfohlen. Eine Präferenz zwischen Inotuzumab Ozogamicin und Blinatumomab nennt die Leitlinie nicht. Die klinische Entscheidung für eine der beiden Substanzen sei im Fall eines Rezidivs individuell zu treffen. Als weitere Option im Fall eines Rezidivs, welche wahrscheinlich hochspezialisierten Zentren vorbehalten bleibt, wird Tisagenlecleucel genannt (DGHO, 2018).

Die Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie (*European Society for Medical Oncology*, ESMO) hat Inotuzumab Ozogamicin ebenfalls in die Leitlinie zur ALL bei Erwachsenen aufgenommen. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat wird für die rezidivierte und refraktäre B-Vorläufer-ALL als eine Option neben Blinatumomab und Tisagenlecleucel genannt (Hoelzer et al., 2016).

Die amerikanische Leitlinie des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) empfiehlt Inotuzumab Ozogamicin ebenfalls als eine von mehreren Möglichkeiten bei refraktärer oder rezidivierter B-Linien-ALL. Es wird keine Präferenz zwischen Inotuzumab Ozogamicin, Blinatumomab und Tisagenlecleucel ausgesprochen (NCCN, 2020).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Da es sich um ein *Orphan*-Arzneimittel handelt, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das **Ausmaß des Zusatznutzens** wurde im Januar 2018 durch den G-BA als **gering** eingestuft. Grundlage für die Entscheidung war die Zulassungsstudie INO-VATE. Darin konnte ein Vorteil für Inotuzumab Ozogamicin gegenüber einer Chemotherapie beim Gesamtüberleben gezeigt werden. Bezüglich der Nebenwirkungen überwogen laut G-BA die positiven Effekte, sodass er ebenfalls einen Vorteil für Inotuzumab Ozogamizin sah. Aufgrund der vorliegenden Therapiesituation maß der G-BA jedoch auch Aussagen zur Lebensqualität und zur Morbidität einen hohen Stellenwert bei. Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Krankheitssymptomatik wurden als nicht verwertbar eingestuft, da die Rücklaufquoten der verwendeten Fragebögen zu gering und zu unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen waren. Weitere morbiditätsbezogene Endpunkte wie die komplette Remission mit vollständiger oder unvollständiger hämatologischer Regeneration, MRD-Negativität und die Rate der hämatopoetischen Stammzelltransplantationen wurden nicht in die Bewertung einbezogen, da keine Validierung als Surrogatparameter vorlag bzw. wesentliche Informationen zur Interpretation der Ergebnisse fehlten (G-BA, 2018).

Quellen

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2017). Assessment report Besponsa. International non-proprietary name: inotuzumab ozogamicin. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/besponsa-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 13.01.2020.

ClinicalTrials.gov (2020a). A Treatment Study Protocol for Participants 1-45 Years With Acute Lymphoblastic Leukaemia. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04307576?term=inotuzumab&phase=23&draw=2&rank=8, letzter Zugriff: 23.04.2020.

ClinicalTrials.gov (2020b). Inotuzumab Ozogamicin and Post-Induction Chemotherapy in Treating Patients With High-Risk B-ALL, Mixed Phenotype Acute Leukemia, and B-LLy. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03959085, letzter Zugriff: 20.02.2020.

ClinicalTrials.gov (2020c). Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (OBERON). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03628053, letzter Zugriff: 20.02.2020.

Dang NH, Ogura M, Castaigne S, Fayad LE, Jerkeman M, Radford J et al. (2018). Randomized, phase 3 trial of inotuzumab ozogamicin plus rituximab versus chemotherapy plus rituximab for relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 182(4): 583–586.

DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (2018). Akute Lymphatische Leukämie (ALL). https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html#head-active-studies, letzter Zugriff: 22.01.2020.

Fachinformation Besponsa® (2019). Fachinformation Besponsa®. Stand der Information: August 2019. https://www.fachinfo.de/, letzter Zugriff: 09.01.2020.

Fachinformation Mylotarg® (2019). Fachinformation Mylotarg®. Stand der Information: Oktober 2019. https://www.fachinfo.de/, letzter Zugriff: 01.05.2020.

Fricke U, Hein L & Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg. Springer: 53–148.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Hier: Wirkstoff Inotuzumab Ozogamicin. https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-301/2017-11-28_Wortprotokoll_Inotuzumab-OzogamicinD-297.pdf, letzter Zugriff: 19.02.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). 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 – Inotuzumab Ozogamicin. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4763/2018-01-18_AM-RL-XII_Inotuzumab-Ozogamicin_D-297_TrG.pdf, letzter Zugriff: 13.01.2020.

Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C (2016). Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 27(5): v69–v82.

Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Liedtke M, Stock W, Gökbuget N et al. (2019). Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. Cancer 125(14): 2474–2487.

Kantarjian HM, Su Y, Jabbour EJ, Bhattacharyya H, Yan E, Cappelleri JC et al. (2018). Patient-reported outcomes from a phase 3 randomized controlled trial of inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Cancer 124(10): 2151–2160.

NCCN – National Comprehensive Cancer Network (2020). Acute Lymphoblastic Leukemia (Adult anf AYA). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf, letzter Zugriff: 22.01.2020.

Prescrire Int. (2018). inotuzumab ozogamicin (BESPONSA®) and acute lymphoblastic leukaemia in adults. Prescrire Int. 27(198): 261.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2017). Arzneistoffe: Inotuzumab Ozogamicin|Besponsa®|86|2017. https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/inotuzumab-ozogamicinbesponsar862017/, letzter Zugriff: 16.12.2019.

Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (2018). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg. Springer Verlag.

Yiallouros M (2020). Acute myeloid leukaemia (AML) - Brief information. https://www.kinderkrebsinfo.de/e9031/e9035/e9952/e77137/index_eng.html, letzter Zugriff: 01.05.2020.

4.14 Ixazomib

Handelsname: Ninlaro®	**Pharmazeutischer Unternehmer:**
Indikation: Multiples Myelom	**Takeda Pharma**
ATC-Code: L01XX50	**Markteinführung: Januar 2017**
Darreichungsform: Hartkapseln	**DDD: 0,43 mg** **O, C, ▼**

Bewertung

Ninlaro® wurde im November 2016 zentralisiert in Europa zugelassen für die Behandlung des multiplen Myeloms (MM) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (EMA, 2016). Die *Orphan-Designation* für Ixazomib wurde bereits 2011 durch die Europäische Kommission zur Behandlung des multiplen Myeloms (MM) erteilt (EC, 2011).

Die initiale Zulassung von Ixazomib war eine sog. 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 erteilt, da Ixazomib ein *Orphan*-Arzneimittel und zur Behandlung einer lebensbedrohlichen Krankheit bestimmt ist. Die in der Zulassungsstudie C16010 beobachtete Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) um 5,9 Monate wurde trotz der Unsicherheit über das genaue Ausmaß des Effektes als klinisch relevant für Patienten mit MM eingestuft, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben. Zusammen mit der niedrigen Toxizität von Ixazomib und dem Vorteil der oralen Verabreichung reichte dies aus, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis als positiv zu bewerten. Beauflagt wurde die Vorlage der Daten aus drei bereits laufenden Phase-III-Studien zum Vergleich von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem MM bzw. bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem MM oder bei Patienten mit MM nach autologer Stammzelltransplantation (SZT). Zudem sollten auch Daten aus einer globalen, prospektiven, nichtinterventionellen Beobachtungsstudie zur Präsentation, zum Behandlungsmuster und zu Ergebnissen bei Patienten mit MM vorgelegt werden. Damit würde aus Sicht des EMA das gesamte Spektrum der Patienten mit MM (neudiagnostiziert vs. refraktär/rezidiviert sowie mit bzw. ohne SZT) abgedeckt werden, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixazomib in der zugelassenen Indikation zu bestätigen (EMA, 2016).

Die Zulassung von Ixazomib ist noch nicht in eine reguläre Marktzulassung (*Full Marketing Authorisation*) umgewandelt worden (EMA, 2019).

Die Markteinführung von Ixazomib in Deutschland erfolgte im Januar 2017 (Lauer-Fischer, 2020). Das Arzneimittel ist als Hartkapseln verfügbar. Die empfohlene Initialdosis von Ixazomib beträgt 4 mg oral einmal wöchentlich an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus, in Kombination mit 25 mg Lenalidomid einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 sowie 40 mg Dexamethason an den Tagen 1, 8, 15 und 22. Die Behandlung sollte durchgeführt werden, bis eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Eine Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason über mehr als 24 Zyklen sollte auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung basieren (Fachinformation Ninlaro®, 2019).

Ninlaro® enthält Ixazomibcitrat, ein *Prodrug*, das unter physiologischen Bedingungen schnell in seine biologisch aktive Form Ixazomib hydrolysiert wird. Ixazomib ist ein oraler, selektiver und reversibler Proteasom-Inhibitor (PI). Er bindet vorzugsweise an die Beta-5-Untereinheit des 20S-Proteasoms und hemmt die Chymotrypsin-ähnliche proteolytische Aktivität des Proteasoms. Dadurch wird der Abbau nicht mehr benötigter Proteine blockiert und eine Apoptose multipler Myelomzellen induziert (Fricke et al. 2018).

Die initiale Zulassung von Ixazomib beruhte auf einer noch laufenden, multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie TOURMALINE-MM1 (C16010; NCT01564537, Sponsor: Takeda) (EMA, 2017). Eingeschlossen wurden 722 erwachsene Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem MM, die sich zuvor mindestens einer Therapielinie unterzogen hatten. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die Kombination Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason (n = 360, Ixazomib-Arm) oder Placebo, Lenalidomid und Dexamethason (n = 362, Placebo-Arm) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vortherapien (1 vs. 2 oder 3), vorheriger PI-Exposition (ja vs. nein) und *International Staging System* (ISS)-Stadium beim Screening (I oder II vs. III) (Moreau et al., 2016).

Die Behandlung erfolgte bis zu Krankheitsprogression oder einer unakzeptablen Toxizität. Die Patienten erhielten an den Tagen 1, 8, und 15 Ixazomib 4 mg oder Placebo plus Lenalidomid (25 mg) von Tag 1 bis 21 und Dexamethason (40 mg) an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-tägigen Zyklus. Das mediane Alter lag bei 66 Jahren (Spanne: 38-91 Jahre), 58 % der Patienten waren älter als 65 Jahre. 57 % der Patienten waren männlich. 85 % der Studienpopulation waren Kaukasier, 93 % der Patienten wiesen zu Studienbeginn einen *ECOG-Performance-Status* (ECOG-PS) von 0–1 und 12 % (n = 90) der Patienten ISS-Stadium III auf. Bei 19 % (n = 137) der Patienten wurde eine zytogenetische Hochrisikokonstellation nachgewiesen: 10 % hatten die Deletion del(17) (n = 69) und 34 % 1q-Zugewinne (1q21) (n = 247). Die

Patienten hatten eine bis drei vorherige Therapien (im Median: 1), 57 % hatten sich zuvor einer SZT unterzogen (Moreau et al., 2016).

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (*Progression-free Survival*, PFS), bewertet durch ein verblindetes *Independent Review Committee* (IRC) auf Basis zentral erhobener Laborbefunde. Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS), das OS in der Hochrisikopopulation mit Deletion del(17), die Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR) unter Berücksichtigung des partiellen Ansprechens (*Partial Response*, PR), des sehr guten partiellen Ansprechens (*Very Good Partial Response*, VGPR) und des Komplettansprechens (*Complete Response*, CR), die Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DOR), die Zeit bis zur Progression (*Time to Disease Progression*, TTP) sowie die Sicherheit von Ixazomib erfasst. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand Patientenberichteter Endpunkte des Moduls 30 des *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30 Module* (EORTC QLQ-C30) und des myelomspezifischen Moduls EORTC QLQ-MY20 erhoben (Moreau et al., 2016).

Zum Zeitpunkt des für die Zulassung vorgelegten Datenschnitts (30.10.2014) war das PSF im Ixazomib-Arm bei einer medianen Nachbeobachtung von 14,7 Monaten statistisch signifikant länger als im Placebo-Arm: 20,6 Monate vs. 14,7 Monate, *Hazard Ratio* (HR) für Krankheitsprogression oder Tod 0,74; 95 % KI [0,59; 0,94], p = 0,01. Dieser Vorteil hinsichtlich des PFS zeigte sich unter Ixazomib im Vergleich zu Placebo in allen vordefinierten Patientenuntergruppen, auch bei Hochrisikopatienten mit zytogenetischen Anomalien. Die ORR betrug 78,3 % (95 % KI [73,7; 82,5]) im Ixazomib-Arm und 71,5 % (95 % KI [66,6; 76,1]) im Placebo-Arm (*Odds Ratio* (OR) 1,44; 95 % KI [1,03; 2,03], p = 0,035), und die entsprechenden Raten des CR + VGPR betrugen 48,1 % (95 % KI (42,8; 53,4)). Das mediane OS war in beiden Armen nicht erreicht (Moreau et al., 2016).

Eine geplante Interimsanalyse wurde nach Erreichen von 35 % der für die finale OS-Analyse erforderlichen Todesfälle in der *Intention-to-Treat*(ITT)-Patientenpopulation nach einer medianen Nachbeobachtung von 23 Monaten durchgeführt (Datenschnitt: 12.07.2015). Der statistisch signifikante Unterschied bezüglich PFS bestand auch hier: 20,0 Monate vs. 15,9 Monate, HR 0,82; 95 % KI [0,67; 1,0], p = 0,01. Unter Ixazomib gab es zu diesem Zeitpunkt 81 Todesfälle vs. 90 Todesfälle unter Placebo. Das mediane OS wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die anhand von EORTC QLQ-C30 und MY-20 ermittelt wurde, war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Moreau et al., 2016).

Sicherheitsdaten wurden für die Zulassung zum Datenschnitt 12.07.2015 vorgelegt. Die Inzidenz schwerer UAE vom Grad ≥ 3 CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) war in beiden Armen vergleichbar: 74 % unter Ixazomib vs. 69 % unter Placebo. Schwerwiegende UAE (*Serious Adverse Events*) traten bei 168 (47 %) der Patienten im Ixazomib-Arm und 177 (49 %) im Placebo-Arm auf. Ein Therapieabbruch aufgrund von UAE wurde für 17 % der Patienten unter Ixazomib und 14 % unter Placebo berichtet.

UAE jeden Grades mit einer Differenz von mindestens 5 % zwischen dem Ixazomib-Arm und dem Placebo-Arm waren Durchfall, Verstopfung, Übelkeit, periphere Ödeme und Erbrechen, Thrombozytopenie und makulopapulöser Ausschlag (häufiger im Ixazomib-Arm) sowie Schlaflosigkeit, Muskelkrämpfe und Pyrexie (häufiger im Placebo-Arm). Schwere Thrombozytopenie (Grad 3-4 CTCAE) trat im Ixazomib-Arm (12 % bzw. 7 % der Patienten) häufiger auf als im Placebo-Arm (5 % bzw. 4 % der Patienten). Hautausschlag wurde unter Ixazomib häufiger als unter Placebo berichtet (36 % vs. 23 % der Patienten), ebenso wie gastrointestinale Nebenwirkungen, die überwiegend nicht schwer waren. Die häufigste Art von Ausschlag, die in beiden Behandlungsarmen berichtet wurde, war ein makulopapulöser bzw. makulärer Ausschlag. Bei 3 % der Patienten unter Ixazomib wurde ein schwerer Hautausschlag (Grad ≥ 3 CTCAE) gemeldet, im Vergleich zu 1 % der Patienten im Placebo-Arm (EMA, 2016).

Nach der zweiten Änderung des Studienprotokolls der TOURMALINE-MM1-Studie wurden zusätzlich weitere 115 ausschließlich chinesische Patienten in 11 chinesischen Zentren (*China Continuation Study*, CCS) im Zeitraum Mitte April 2014 bis Anfang Mai 2015 eingeschlossen und randomisiert, um Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit bei chinesischen Patienten zu evaluieren (Hou et al., 2017).

Die Daten aus der CCS waren aus Sicht der EMA schwer zu interpretieren, da die Patientenpopulation sich in einem fortgeschritteneren Krankheitsstadium befand und zudem nicht zytogenetisch untersucht wurde. Die EMA wies darauf hin, dass die eingereichte Erweiterungsstudie zwar eine Verlängerung des PFS zeige, jedoch bei einer Patientenpopulation, die sich hinsichtlich der Progressionsrate der Krankheit deutlich unterscheide, was wahrscheinlich auf unterschiedliche Ausgangscharakteristika und Behandlungsoptionen zurückzuführen sei. Daher wurde die CCS nicht berücksichtigt (EMA, 2016).

Die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Ixazomib erfolgte im Mai 2017. Durch die Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel galt der **Zusatznutzen** automatisch als **belegt**. Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde auf Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet. Am 6. Juli 2017 beschloss der G-BA, dass für erwachse-

ne Patienten mit MM, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, ein **nicht quantifizierbarer** Zusatznutzen vorliegt (G-BA, 2017).

Der pU reichte für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der für die bedingte Zulassungserteilung maßgeblichen Studie TOURMALINE-MM1 sowie die CCS-Studie ein. Der G-BA berücksichtigte nur die TOURMALINE-MM1- Studie als Grundlage der Nutzenbewertung mit der ITT-Population des Original-Studienprotokolls (722 Patienten), weil bei dieser von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen war. Die Population aus der chinesischen Extensionsstudie (CCS) wurde hauptsächlich aufgrund medizinischer, aber auch methodischer Gesichtspunkte nicht herangezogen (G-BA, 2017).

Für die patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien Mortalität (OS), Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen. Auch die Nebenwirkungen waren zwischen beiden Studienarmen vergleichbar und wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf – mit Ausnahme der Erkrankungen der Haut und Unterhaut sowie der Erkrankungen des Auges, die einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten von Ixazomib zeigten. Eine abschließende Bewertung des Endpunktes OS war aufgrund der unreifen Daten aus zwei Interimsanalysen noch nicht möglich.

Der G-BA stufte das Ausmaß des Zusatznutzens von Ixazomib auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als **nicht quantifizierbar** ein, weil die wissenschaftliche Datenlage eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ixazomib nicht erlaubte. Eine Befristung des Beschlusses in Verbindung mit der Vorlage reiferer Daten zum OS sowie zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten war daher aus Sicht des G-BA gerechtfertigt. Die finale Analyse zum OS, die auch im Rahmen einer *Post-Authorisation Efficacy Study* (PAES) bei der EMA vorlagepflichtig ist, sollte nach Angaben des pU im ersten Quartal 2020 stattfinden, sodass eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Juli 2020 als angemessen erachtet wurde (G-BA, 2017).

Diese finale Analyse zum OS basiert auf einer vorab definierten Ereignisanzahl, die laut Information des pU später als ursprünglich erwartet (1. Quartal 2021) eintreten wird. Um eine Einbeziehung dieser finalen Daten zum OS sowie zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten in die Nutzenbewertung von Ixazomib nach Fristablauf zu ermöglichen, wurde 2019 eine Verlängerung der ursprünglich bis zum 1. Juli 2020 geltenden Befristung als sinnvoll erachtet. Der G-BA beschloss eine Verlängerung der Geltungsdauer des Beschlusses bis zum 1. August 2021 (G-BA, 2019).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
erster CD38-Antikörper zur Behandlung des rezidivierten/refraktären MM	G-BA Beschluss: ZN 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
B	Variante ohne besonderen Stellenwert	–	Nothing new	Schrittinnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Ixazomib	**2,3 – 4 mg an Tag 1, 8, 15[1]**	**39**	**83.603,26 €**
+ Lenalidomid	25 mg an Tag 1 – 21[1]	273	106.277,47 €
+ Dexamethason	40 mg an Tag 1, 8, 15, 22[1]	52	195,27 €
			190.076,00 €

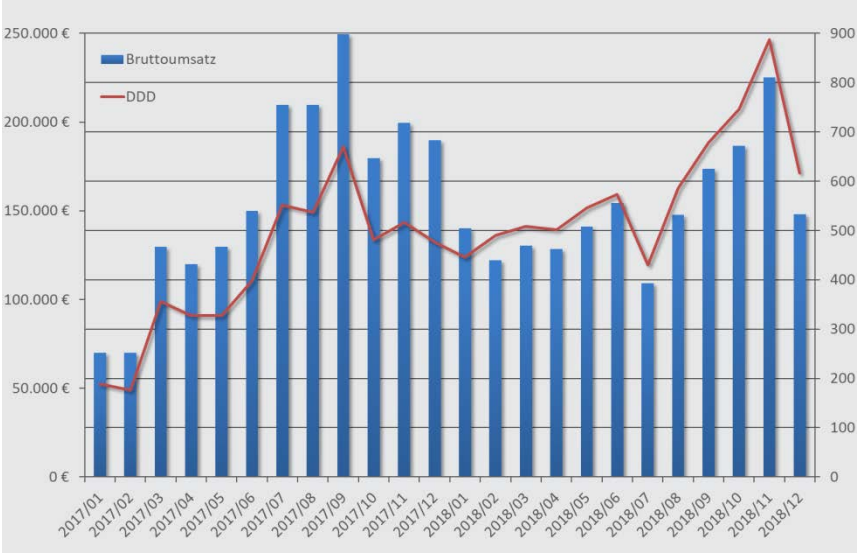
Jahrestherapiekosten Stand Lauer-Fischer 01.01.2020
[1] 28-Tage-Zyklus, insgesamt 13 Zyklen pro Behandlung

Versorgungsanalysen

Nach der Markteinführung von Ixazomib im Januar 2017 stieg das Verordnungsvolumen kontinuierlich an und erreichte bereits im Juli 2017 ein Niveau von über 500 DDD pro Monat. Die Beschlussfassung des G-BA im Juli 2017 und die Zuerkennung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens des *Orphan*-Arzneimittels haben das Verordnungsvolumen nicht beeinflusst, danach blieb das Verordnungsvolumen stabil und stieg ab Oktober 2018 sogar deutlich an. Es muss zudem berücksichtigt werden, dass sich das zu behandelnde Patientenkollektiv aus einigen wenigen Patienten zusammensetzt, da es sich beim MM um eine seltene Erkrankung handelt. 2018 wurden insgesamt 61 Patienten mit Ixazomib behandelt. Zum Großteil waren alle älter als 50, die meisten im Alter 60 bis 79 Jahren, und zu etwa zwei Drittel männlich.

Der Einfluss des Erstattungsbetrages von Ninlaro®, der ab dem 15.1.2018 galt, zeigte sich sofort: Obwohl das Verordnungsvolumen weiterhin stabil blieb, fiel der Umsatz deutlich ab. Im Februar 2018 setzten 500 DDD etwa ein Drittel weniger um als im Oktober 2017. Dies entspricht etwa der Preisreduktion von 36 %, die durch die Verhandlung des Erstattungsbetrags erzielt wurde. Aufgrund der Befristung des Beschlusses bis zum 1. August 2021 könnte 2021 eine Neuverhandlung erfolgen, die Einfluss auf den Erstattungsbetrag haben würde.

Abbildung 4.14.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Ixazomib nach Monaten (2017 – 2018)



Wirkstoff und Pharmakologie

Ninlaro® enthält Ixazomibcitrat, ein Prodrug, der unter physiologischen Bedingungen schnell in seine biologisch aktive Form Ixazomib hydrolisiert wird. Ixazomib ist ein oraler, selektiver und reversibler Proteasom-Inhibitor (PI). Er bindet vorzugsweise an die Beta-5-Untereinheit des 20S-Proteasoms und hemmt die Chymotrypsin-ähnliche proteolytische Aktivität des Proteasoms. Dadurch wird der Abbau nicht mehr benötigter Proteine blockiert und eine Apoptose multipler Myelomzellen induziert (Fricke et al., 2018). Ixazomib erreicht eine Stunde nach oraler Gabe maximale Plasmaspiegel mit einer oralen Bioverfügbarkeit von 58 %. Es wird über multiple CYP-Enzyme und Non-CYP-Proteine metabolisiert und mit

einer terminalen Halbwertszeit von 9,5 Tagen überwiegend renal eliminiert (Fachinformation Ninlaro®, 2019).

Zulassung und Präparat

Ninlaro® wurde im November 2016 zentralisiert in Europa zugelassen für die Behandlung des multiplen Myeloms (MM) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (EMA, 2016). Die *Orphan-Designation* für Ixazomib wurde bereits 2011 durch die Europäische Kommission zur Behandlung des multiplen Myeloms (MM) erteilt (EU/3/11/899) (EC, 2011).

Die initiale Zulassung von Ixazomib war eine sog. 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 erteilt, da Ixazomib als Orphan-Arzneimittel zur Behandlung einer lebensbedrohlichen Krankheit bestimmt ist. Die in der Zulassungsstudie C16010 beobachtete Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) um 5,9 Monate wurde trotz der Unsicherheit über das genaue Ausmaß des Effektes als signifikant und klinisch relevant für erwachsenen Patienten mit MM eingestuft, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben. Zusammen mit der niedrigen Toxizität von Ixazomib und dem Vorteil der oralen Verabreichung reichte dies aus, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis als positiv zu bewerten. Beauflagt wurde die Vorlage der Daten aus drei bereits laufenden Phase-III-Studien zum Vergleich von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem MM bzw. bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem MM oder bei Patienten mit MM nach autologer Stammzelltransplantation (SZT). Zudem sollten auch Daten aus einer globalen, prospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie zu Präsentation, Behandlungsmuster und Ergebnissen bei MM-Patienten erhoben werden. Damit würde aus Sicht des EMA das gesamte Spektrum der Patienten mit MM (neudiagnostiziert vs. refraktär/rezidiviert sowie mit bzw. ohne SZT) abgedeckt werden, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixazomib in der zugelassenen Indikation zu bestätigen (EMA, 2016).

Die Zulassung von Ixazomib ist noch nicht in eine reguläre Marktzulassung (*Full Marketing Authorisation,* FMA) umgewandelt worden (EMA, 2019).

Die Markteinführung von Ixazomib in Deutschland erfolgte im Januar 2017 (Lauer-Fischer, 2020). Das Arzneimittel ist als Hartkapseln verfügbar. Die empfohlene Initialdosis von Ixazomib beträgt 4 mg oral einmal wöchentlich an den Tagen 1, 8

und 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus, in Kombination mit 25 mg Lenalidomid einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 sowie 40 mg Dexamethason an den Tagen 1, 8, 15 und 22. Vor Beginn eines neuen Behandlungszyklus sollte die absolute Neutrophilenzahl ≥ 1.000/mm^3 und die Thrombozytenzahl ≥ 75.000/mm^3 betragen. Die Behandlung sollte durchgeführt werden, bis eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität auftritt, eine Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason über mehr als 24 Zyklen sollte auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung basieren, da über 24 Zyklen hinausgehende Daten zur Verträglichkeit und Toxizität nur in begrenztem Umfang vorliegen (Fachinformation Ninlaro®, 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 und bis zu 25 % der Patienten sind bei Diagnosestellung sogar beschwerdefrei. Häufige Symptome sind Fatigue, Knochenschmerzen, Infektneigung und Gewichtsverlust (DGHO, 2018). Zunehmend entwickeln 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 Symptomfreiheit, 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 Ixazomib beruhte auf einer noch laufenden, multizentrischen, doppelblinden, randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie TOURMALINE-MM1 (C16010; NCT01564537, Sponsor: Takeda) (EMA, 2017).

Eingeschlossen wurden 722 erwachsene Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem MM, die sich zuvor mindestens einer Therapielinie unterzogen hatten, die im Verhältnis 1:1 auf die Kombination Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason (n=360, Ixazomib-Arm) oder Placebo, Lenalidomid und Dexamethason (n=362, Placebo-Arm) randomisiert wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vortherapien (1 vs. 2 oder 3), vorheriger PI-Exposition (ja vs. nein) und *International Staging System* (ISS)-Stadium beim Screening (I oder II vs. III) (Moreau et al., 2016).

Die Behandlung erfolgte bis zu Krankheitsprogression oder einer unakzeptablen Toxizität. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wiesen ein refraktäres (einschließlich primär refraktäres) MM auf, hatten ein Rezidiv nach einer vorherigen Therapielinie oder hatten ein Rezidiv und waren refraktär auf irgendeine vorherige Therapielinie. Nicht eingeschlossen wurden Patienten, die refraktär auf Lenalidomid oder PI waren und Patienten, die mehr als drei vorherige Therapielinien erhalten hatten. Refraktäre Erkrankung war als Krankheitsprogression während der Behandlung oder Progression innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Dosis von Lenalidomid oder eines PI definiert. Die Patienten erhielten an den Tagen 1, 8, und 15 Ixazomib 4 mg oder Placebo plus Lenalidomid (25 mg) von Tag 1 bis 21 und Dexamethason (40 mg) an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-tägigen Zyklus.

Das mediane Alter lag bei 66 Jahren (Spanne: 38 bis 91 Jahre), 58 % der Patienten waren älter als 65 Jahre, 57 % waren männlich. 85 % der Studienpopulation waren Kaukasier, 93 % der Patienten wiesen zu Studienbeginn einen *ECOG-Performance-Status* (ECOG-PS) von 0–1 auf. 12 % (n = 90) der Patienten befanden sich zu Studienbeginn im ISS-Stadium III, bei 19 % (n = 137) wurde eine zytogenetische Hochrisikokonstellation nachgewiesen: 10 % hatten die Deletion del(17) (n = 69) und 34 % 1q-Zugewinne (1q21) (n = 247). Die Patienten hatten eine bis drei vorherige

Therapien (im Median: 1), wie z. B. eine vorherige Therapie mit Bortezomib (69 %), Carfilzomib (< 1 %), Thalidomid (45 %), Lenalidomid (12 %) oder Melphalan (81 %) erhalten. 57 % der Patienten hatten sich zuvor einer SZT unterzogen. 77 % der Patienten hatten ein Rezidiv nach vorherigen Therapien und 11 % waren refraktär auf vorherige Therapien. Eine primär refraktäre Erkrankung (stabile Erkrankung als bestes Ansprechen oder Krankheitsprogression auf alle vorherigen Therapien) bestand bei 6 % der Patienten (Moreau et al., 2016).

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (*Progression-free Survival*, PFS), bewertet durch ein verblindetes *Independent Review Committee* (IRC) auf Basis zentral erhobener Laborbefunde. Als sekundäre Endpunkte wurden z. B. das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS), das OS in der Hochrisikopopulation mit Deletion del(17), die Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR) unter Berücksichtigung des partiellen Ansprechens (*Partial Response*, PR), des sehr guten partiellen Ansprechens (*Very Good Partial Response*, VGPR) und des Komplettansprechens (*Complete Response*, CR), die Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DOR), die Zeit bis zur Progression (*Time to Disease Progression*, TTP) sowie die Sicherheit und Immunogenität von Ixazomib berücksichtigt. Erhoben wurden auch das PFS und OS in Hochrisikopatienten mit Translokationen zwischen Chromosomen 4 und 14 (t(4;14)) bzw. 14 und 16 (t(14;16)), 1q-Zugewinn, der Deletion del(13) oder del(17). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand patientenberichteter Endpunkte des Moduls 30 des *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire–Core 30 Module* (EORTC QLQ-C30) und des myelomspezifischen Moduls EORTC QLQ-MY20 erhoben (Moreau et al., 2016).

Zum Zeitpunkt des für die Zulassung vorgelegten Datenschnitts (30.10.2014) war das PSF im Ixazomib-Arm bei einer medianen Nachbeobachtung von 14,7 Monaten statistisch signifikant länger als im Placebo-Arm: 20,6 Monate vs. 14,7 Monate (*Hazard Ratio* (HR) für Krankheitsprogression oder Tod 0,74; 95 % KI [0,59; 0,94], p=0,01). Dieser Vorteil hinsichtlich des PFS zeigte sich unter Ixazomib im Vergleich zu Placebo in allen vordefinierten Patientenuntergruppen, auch bei Hochrisikopatienten mit zytogenetischen Anomalien. Die ORR betrug 78,3 % (95 % KI [73,7; 82,5]) im Ixazomib-Arm und 71,5 % (95 % KI [66,6; 76,1]) im Placebo-Arm (*Odds Ratio* (OR) 1,44, 95 % KI [1,03; 2,03], p = 0,035), und die entsprechenden Raten des CR + VGPR betrugen 48,1 % (95 % KI [42,8; 53,4]) und 39,0 % (95 % KI [33,9; 44,2]) (OR 1,45, 95 % KI [1,08; 1,95], p = 0,014). Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 1,1 Monate im Ixazomib-Arm und 1,9 Monate im Placebo-Arm, und die mediane TTP betrug 21,4 Monate (95 % KI [18,4; n.e.]) und 15,7 Monate (95 % KI [13,2; 18,3]). Das mediane OS war in beiden Armen nicht erreicht (Moreau et al., 2016).

Eine geplante Interimsanalyse wurde nach Erreichen von 35 % der für die finale OS-Analyse erforderlichen Todesfälle in der *Intention-to-Treat*(ITT)-Patientenpopulation nach einer medianen Nachbeobachtung von 23 Monaten durchgeführt (Datenschnitt: 12.07.2015). Zu diesem Zeitpunkt bestand weiterhin ein statistisch signifikanter Unterschied im PFS: 20,0 Monate vs. 15,9 Monate (HR 0,82; 95 % KI [0,67; 1,0], p = 0,01). Unter Ixazomib gab es 81 Todesfälle vs. 90 Todesfälle unter Placebo. Das mediane OS wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Zu diesem Zeitpunkt war die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die anhand von EORTC QLQ-C30 und MY-20 ermittelt wurde, in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Moreau et al., 2016).

Sicherheitsdaten wurden zum Datenschnitt 12.07.2015 vorgelegt. Die Inzidenz schwerer UAE vom Grad ≥ 3 CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) war in beiden Armen vergleichbar: 74 % unter Ixazomib vs. 69 % unter Placebo. Schwerwiegende UAE (*Serious Adverse Events*) traten bei 168 (47 %) der Patienten im Ixazomib-Arm und 177 (49 %) im Placebo-Arm auf. Ein Therapieabbruch aufgrund von UAE wurde für 17 % der Patienten unter Ixazomib und 14 % unter Placebo berichtet. UAE jeden Grades mit einer Differenz von mindestens 5 % zwischen dem Ixazomib-Arm und dem Placebo-Arm waren Durchfall, Verstopfung, Übelkeit, periphere Ödeme und Erbrechen, Thrombozytopenie und makulopapulöser Ausschlag (häufiger im Ixazomib-Arm, 9 % vs. 4 %) sowie Schlaflosigkeit, Muskelkrämpfe und Pyrexie (häufiger im Placebo-Arm). Bei 20 % der Patienten im Ixazomib-Arm erfolgte mindestens eine Dosisreduktion von Ixazomib, bei 3 % wurde die Dosis von Ixazomib zweimal reduziert. Die Hauptgründe für Dosisreduktionen von Ixazomib waren Thrombozytopenie, periphere Neuropathie, Hautausschlag und Neutropenie. Die Dosisreduktion von Lenalidomid war häufiger im Ixazomib-Arm (38 % vs. 28 %), hauptsächlich aufgrund Thrombozytopenie, Durchfall, Nierenversagen, Hautausschlag und Neutropenie. Die Häufigkeit der Dexamethason-Dosisreduktion war unter Ixazomib und Placebo vergleichbar (31 % vs. 27 %), hauptsächlich aufgrund von Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen, peripheren Ödemen und Durchfall. Schwere Thrombozytopenie (Grad 3-4 CTCAE) trat im Ixazomib-Arm (12 % bzw. 7 % der Patienten) häufiger auf als im Placebo-Arm (5 % bzw. 4 % der Patienten). Hautausschlag wurde unter Ixazomib häufiger als unter Placebo berichtet (36 % vs. 23 % der Patienten), ebenso wie gastrointestinale Nebenwirkungen, die überwiegend nicht schwer waren. Die häufigste Art von Ausschlag, die in beiden Schemata berichtet wurde, war ein makulopapulöser bzw. ein makulärer Ausschlag. Bei 3 % der Patienten unter Ixazomib wurde ein schwerer Hautausschlag (Grad ≥ 3 CTCAE) gemeldet, im Vergleich zu 1 % der Patienten im Placebo-Arm. Der Ausschlag führte bei < 1 % der Patienten in beiden Armen zum Absetzen eines oder mehrerer der drei Arzneimittel. Die Inzidenz peripherer Neuropathie betrug 27 % im Ixazomib-Arm und 22 % im Placebo-Arm,

schwere Ereignisse (Grad ≥ 3 CTCAE) traten bei 2 % der Patienten in jedem Studienarm auf (EMA, 2016).

Nach der zweiten Änderung des Studienprotokolls der TOURMALINE-MM1-Studie wurden zusätzlich weitere 115 ausschließlich chinesische Patienten in 11 chinesischen Zentren (*China Continuation Study*, CCS) im Zeitraum Mitte April 2014 bis Anfang Mai 2015 eingeschlossen und randomisiert, um Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit bei chinesischen Patienten zu evaluieren (Hou et al., 2017).

Die Daten aus der CCS waren aus Sicht der EMA schwer zu interpretieren, da die Patientenpopulation sich in einem fortgeschritteneren Krankheitsstadium befand und zudem nicht zytogenetisch untersucht wurde. Die EMA wies darauf hin, dass die eingereichte Erweiterungsstudie zwar eine Verlängerung der PFS zeige, jedoch bei einer Patientenpopulation, die sich hinsichtlich der Progressionsrate der Krankheit deutlich unterscheide, was wahrscheinlich auf unterschiedliche Ausgangscharakteristika und Behandlungsoptionen zurückzuführen sei. Daher wurde die CCS nicht berücksichtigt (EMA, 2017).

Leitlinienempfehlungen

In der aktuellen Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (*European Society for Medical Oncology*, ESMO) ist Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason als eine Therapieoption beim Erstrezidiv aufgeführt (Moreau et al., 2017).

In der amerikanischen Leitlinie des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN Guidelines) wurde Ixazomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason sowohl im Transplantations- als auch im Nicht-Transplantationssetting als initiale Therapieoption bei neudiagnostiziertem MM aufgenommen, die unter bestimmten Umständen z. B. bei Patienten mit Niereninsuffizienz und/oder peripherer Neuropathie zweckmäßig sein kann (Version 1.2020; Kumar et al., 2019). Diese Kombinationstherapie, die nicht der Zulassung von Ninlaro® entspricht, wurde aufgrund einer Phase-II-Studie zudem als Mittel der ferneren Wahl (*Other Recommended Regimen*) für die Behandlung von rezidiviertem bzw. refraktärem MM aufgenommen, zusammen mit den Kombinationen Ixazomib/Dexamethason bzw. Ixazomib/Pomalidomid/Dexamethason. Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde als Mittel der ferneren Wahl für die Erhaltungstherapie von für eine Transplantation geeigneten Patienten aufgenommen (Version 1.2020; Kumar et al., 2019).

Die gemeinsame Leitlinie der *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) und *Cancer Care Ontario* (CCO) aus dem Jahr 2019 führt Ixazomib in Form einer Zwei-

erkombination mit Dexamethason bzw. Dreierkombination mit Lenalidomid und Dexamethason als Therapieoption bei einem ersten Rezidiv unter Berücksichtigung patientenbezogener, krankheitsbezogener als auch behandlungsbezogener Faktoren (Mikhail et al., 2019).

Das britische *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) hat im Februar 2018 erstmalig evidenzbasierte Empfehlungen zum Einsatz von Ixazomib zur Behandlung von MM herausgegeben (NICE, 2018). Ixazomib ist demnach in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason nur dann eine Therapieoption zur Behandlung des MM, wenn die Patienten bereits zwei oder drei Therapielinien erhalten haben.

Derzeit wird die interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder MM erarbeitet, sie soll im Dezember 2020 erscheinen (DGHO, 2020). Die aktuelle deutsche Leitlinie aus dem Jahr 2018 berücksichtigt Ixazomib als Therapieoption bei Rezidiv oder Refraktärität in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason. Die Wahl der Therapie 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 Ixazomib erfolgte im Mai 2017. Durch die Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel galt der **Zusatznutzen** automatisch als **belegt**. Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet. Am 6. Juli 2017 beschloss der G-BA, dass für erwachsene Patienten mit MM, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, ein **nicht quantifizierbarer** Zusatznutzen vorliegt (G-BA, 2017).

Der pU reichte für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der für die bedingte Zulassungserteilung maßgeblichen Studie TOURMALINE-MM1 sowie die CCS-Studie ein. Der G-BA berücksichtigte nur die TOURMALINE-MM1-Studie als Grundlage der Nutzenbewertung mit der ITT-Population des Original-Studienprotokolls (n = 722 Patienten), weil bei dieser von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen war. Die Population aus der chinesischen Extensionsstudie (CCS) wurde hauptsächlich aufgrund medizinischer, aber auch methodischer Gesichtspunkte nicht herangezogen (G-BA, 2017). Dazu gehörten die unterschiedlichen Baseline-Charakteristika der chinesischen Population, die im Vergleich zu ITT-Population jünger (73 % vs. 42 % waren unter 65 Jahren), schwerer erkrankt waren (ISS-Stadium I: 20 % vs. 32 %; ISS-Stadium III: 36 % vs. 22 %), häufiger re-

fraktär waren (55 % vs. 11 %), weniger von Rezidiven betroffen (23 % vs. 77 %) waren, mehr Männer umfassten (68 % vs. 57 %) und eine deutlich kürzere durchschnittliche Zeit von der Initialdiagnose bis zur Einnahme der ersten Studiendosis aufwiesen (37,4 vs. 57,1 Monate). Zudem zeigten sich in den Interaktionstests zum OS innerhalb des Cox-Regressionsmodells für die gepoolten Studienpopulationen (ITT-Population + CCS-Population), die der pU im Stellungnahmeverfahren nachreichte, Belege für eine Effektmodifikation sowohl für das Merkmal „Asien vs. Nicht-Asien“ als auch für „ITT-Population (Original-Protokoll-Population) vs. CCS-Population (Amendment-2-Population)“, die der pU im Stellungnahmeverfahren nachreichte. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der ausschließlich chinesischen CCS-Population auf den deutschen Versorgungskontext war daher aus Sicht des G-BA mit Unsicherheiten behaftet. Zudem erhielten die chinesischen Patienten in der CCS-Studie deutlich weniger Zyklen (CCS-Studie: 5,0 bzw. 7,0 Zyklen im Median unter Ixazomib bzw. Placebo; ITT-Population: im Median 15 Zyklen) und wurden kürzer nachbeobachtet (CCS-Studie: für OS und PFS im Median 8,0 bzw. 8,1 Monate unter Ixazomib bzw. Placebo; ITT-Population: im Median 23,3 bzw. 22,9 Monate unter Ixazomib bzw. Placebo) (G-BA, 2017).

Weiterhin bestanden aus Sicht des G-BA auch methodische Probleme: aufgrund der unterschiedlichen Rekrutierungszeiträume zwischen der globalen und chinesischen Studie war der relevante zweite Datenschnitt für die statistischen Auswertungen beider Populationen in beiden Studien nicht zum gleichen Zeitpunkt, sondern jeweils etwa um ein Jahr zeitversetzt (12.07.2015 für die ITT-Population und 19.07.2016 für die CCS-Population). Auch wurde der patientenrelevante Endpunkt gesundheitsbezogener Lebensqualität in der CCS-Studie nicht erhoben (G-BA, 2017).

Für die patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien Mortalität (OS), Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen. Auch die Nebenwirkungen waren zwischen beiden Studienarmen vergleichbar und wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf – mit Ausnahme der Erkrankungen der Haut und Unterhaut sowie der Erkrankungen des Auges, die einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten von Ixazomib zeigten. Eine abschließende Bewertung des Endpunktes OS war aufgrund der unreifen Daten aus zwei Interimsanalysen noch nicht möglich (G-BA, 2017).

Der G-BA stufte das Ausmaß des Zusatznutzens von Ixazomib auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als **nicht quantifizierbar** ein, weil die wissenschaftliche Datenlage eine Quan-

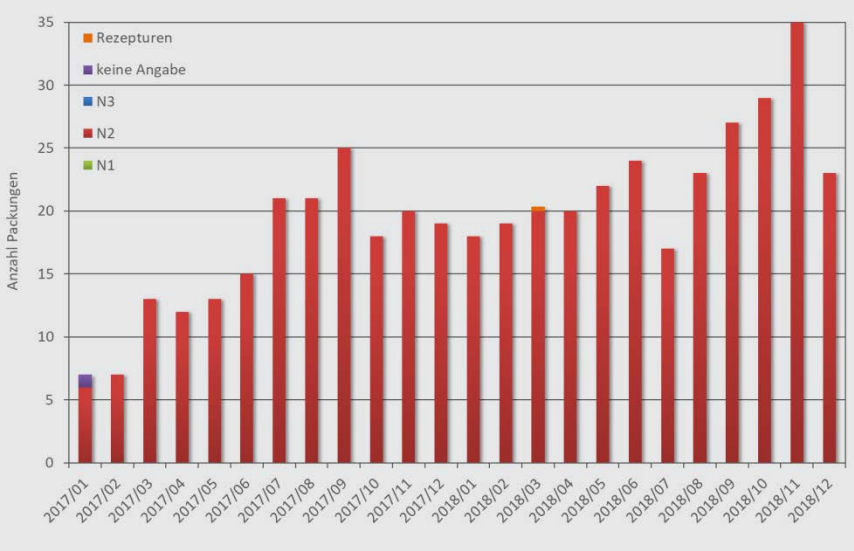
tifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ixazomib nicht erlaubte. Eine **Befristung des Beschlusses** in Verbindung mit der Vorlage reiferer Daten zum OS sowie zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten war daher aus Sicht des G-BA gerechtfertigt. Die finale Analyse zum OS, die auch im Rahmen einer *Post-Authorisation Efficacy Study* (PAES) bei der EMA vorlagepflichtig ist, sollte nach Angaben des pU im ersten Quartal 2020 stattfinden, sodass eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Juli 2020 als angemessen erachtet wurde (G-BA, 2017).

Diese finale Analyse zum OS basiert auf einer vorab definierten Ereignisanzahl, die laut Information des pU später eintreten wird als ursprünglich erwartet (erstes Quartal 2021). Um eine Einbeziehung dieser finalen Daten zum OS sowie zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten in die Nutzenbewertung von Ixazomib nach Fristablauf zu ermöglichen, wurde 2019 eine Verlängerung der ursprünglich bis zum 1. Juli 2020 geltenden Befristung als sinnvoll erachtet. Der G-BA beschloss eine Verlängerung der Geltungsdauer des Beschlusses bis zum 1. August 2021. Die der Befristung zugrundeliegenden Fragestellungen hinsichtlich der Bewertung des Zusatznutzens bleiben hiervon unberührt (G-BA, 2019).

Versorgungsanalysen

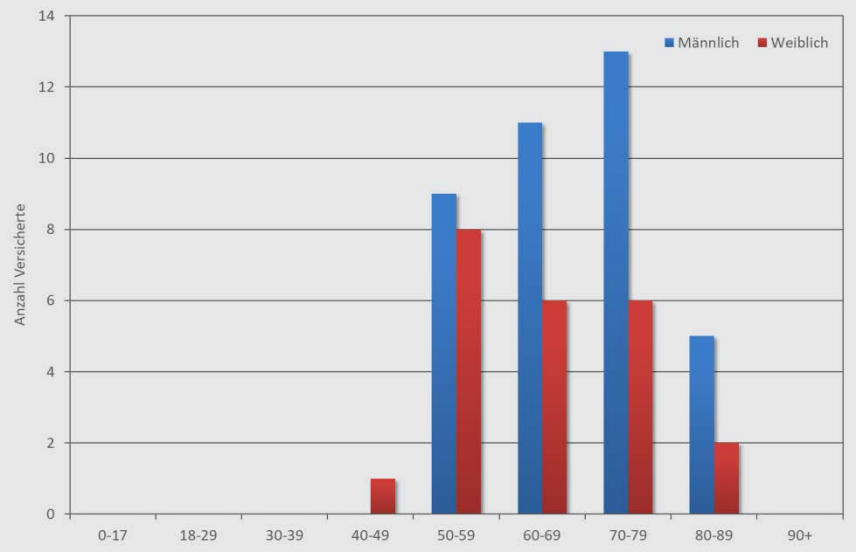
Seit Januar 2017 wird vorrangig die Packungsgröße N2 verordnet. Die Verordnungen steigen mit leichten Schwankungen an und erreichen im November 2018 mit 35 Packungen den Höchststand im betrachteten Zeitraum.

Abbildung 4.14.2: Verordnete Packungen Ixazomib je Monat nach Packungsgrößen (2017 – 2018)



Entsprechend seines Indikationsgebietes wird Ixazomib ausschließlich Erwachsenen im mittlerern und höheren Alter verordnet. Männer sind dabei häufiger vertreten als Frauen.

Abbildung 4.14.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Ixazomib nach Alter und Geschlecht (2018)



Quellen

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

DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (2020). Interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom. Geplante Fertigstellung: 31.12.2020. Stand der Information: April 2018. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/ll/018-035OL.html, letzter Zugriff: 29.02.2020.

DGHO – Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (2018). Onkopedia Leitlinien: Multiples Myelom. Stand der Information: Mai 2018. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html, letzter Zugriff: 29.02.2020.

EC – European Commission (2011). Durchführungsbeschluss der Kommission vom 27.9.2011 über die Ausweisung des Arzneimittels "2,2'-{2-[(1R)-1-({[(2,5- Dichlorobenzoyl)amino]acetyl}amino)-3-methylbutyl]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4,4-diyl}Acetessigsäure" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20110927109570/dec_109570_de.pdf, letzter Zugriff: 29.02.2020.

EMA – European Medicines Agency (2016). Assessment report. Ninlaro. Stand der Information: September 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ninlaro-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 29.02.2020.

EMA – European Medicines Agency (2019). Ninlaro. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Stand der Information: Oktober 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/ninlaro-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf, letzter Zugriff: 29.02.2020.

Fachinformation Ninlaro® (2019). Fachinformation Ninlaro®. Stand der Information: September 2019.

Fricke U, Hein L & Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer: 53–148.

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 – Ixazomib. Stand der Information: Juli 2017. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4454/2017-07-06_AM-RL-XII_Ixazomib_D-272_TrG.pdf, letzter Zugriff: 29.02.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2019). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ixazomib. Stand der Information: September 2019. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5975/2019-09-05_AM-RL-XII_Ixazomib_D-272_TrG.pdf, letzter Zugriff: 29.02.2020.

Hou J, Jin J, Xu Y, Wu D, Ke X, Zhou D et al. (2017). Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: China Continuation study. J Hematol Oncol; 10(1): 137.

Kumar SK, Callander NS, Hillengass J, Liedtke M, Baljevic M, Campagnaro E et al (2019). NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 1.2020. J Natl Compr Canc Netw; 17 (10): 1154-1165.

Lauer-Fischer (2020). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online, Stand der Information: 15. Februar 2020. http://www2.lauerfischer.de/produkte/lauer-taxe/webapo-infosystem/, letzter Zugriff: 29.02.2020.

Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S et al. (2019). Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol; 37 (14): 1228-1263.

Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L et al. (2016). Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 374(17): 1621-1634.

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 (suppl_4): iv52-iv61.

NICE – National Institute for Heath and Care Excellence (2018). Ixazomib with lenalidomide and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma. Stand der Information: Februar 2018. https://www.nice.org.uk/guidance/TA505/chapter/1-Recommendations, letzter Zugriff: 29.02.2020.

Prescrire Int.ernational (2018). Ixazomib (Ninlaro°) in multiple myeloma after treatment failure. Continue to use established regimens. Prescrire International 27 (194): 151-152.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2017). Neue Arzneistoffe, Ixazomib|Ninlaro®|86|2017 https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/ixazomibninlaror862017/, letzter Zugriff: 29.02.2020.

4.15 Ixekizumab

Handelsname: Taltz®	**Pharmazeutischer Unternehmer: Lilly**
Indikation: Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis	
ATC-Code: L04AC13	**Markteinführung: März 2017**
Darreichungsform: Injektionslösung	**DDD: 2,9 mg P** ▼

Bewertung

Ixekizumab (Taltz®) wurde im April 2016 zentral durch die Europäische Kommission zugelassen. Ixekizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen Interleukin(IL)-17A. Erhöhte Spiegel von IL-17A spielen eine Rolle im Krankheitsgeschehen von Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis und werden durch Anwendung von Ixekizumab gesenkt.

Das Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Allein oder in Kombination mit Methotrexat ist Ixekizumab auch für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis zugelassen, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen haben oder die diese nicht vertragen haben[1].

Das Präparat steht als Fertigspritze oder Fertigpen mit einer Injektionslösung zur Verfügung, die jeweils 80 mg Ixekizumab enthalten. Die empfohlene Dosierung bei Plaque-Psoriasis liegt bei 160 mg in Woche 0, gefolgt von 80 mg alle zwei Wochen bis Woche 12. Die sich anschließende Erhaltungsdosis beträgt 80 mg alle vier Wochen. Bei Psoriasis-Arthritis liegt die Initaldosis ebenfalls bei 160 mg in Woche 0, Erhaltungsdosen mit jeweils 80 mg werden anschließend alle vier Wochen verabreicht. Wenn die Behandlung nach 16 bis 20 Wochen nicht zu einer Verbesserung des Krankheitsbilds führt, sollte das Absetzen von Ixekizumab erwogen werden. Bei partiellem Ansprechen ist es möglich, die Behandlung über einen Zeitraum von 20 Wochen hinaus fortzusetzen.

Das Präparat muss im Kühlschrank aufbewahrt werden, darf aber nicht eingefroren werden. Über einen Zeitraum von bis zu fünf Tagen kann das Präparat auch ungekühlt bis maximal 30 °C gelagert werden (EMA, 2020).

[1] Nach Redaktionsschluss wurde die Indikation erweitert. Zugelassen ist der Wirkstoff jetzt auch für die Behandlung von Plaque-Psoriasis bei Kindern ab sechs Jahren und Jugendlichen, wenn eine systemische Therapie notwendig ist, sowie als Zweitlinientherapie bei Erwachsenen mit axialer Spondyloarthritis.

Ursprünglich wurde Ixekizumab nur für die Indikation Plaque-Psoriasis zugelassen. Basis der Zulassung waren drei pivotale, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studien (UNCOVER-1, -2, -3), an denen erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis teilnahmen. In UNCOVER-1 waren es 1.296 Teilnehmende, in UNCOVER-2 1.224 und in UNCOVER-3 1.346. Alle Patienten hatten zuvor eine Behandlung erhalten, davon zwischen 40 und 50 % Phototherapie und rund die Hälfte eine konventionelle systemische Therapie. In UNCOVER-1 waren etwa 40 % zuvor mit Biologika behandelt worden, in UNCOVER-2 20 bis 25 % und in UNCOVER-3 rund 15 %.

In allen drei Studien wurden zwei Dosierungen von Ixekizumab (nach einer Initialdosis von 160 mg in Woche 0 entweder 80 mg alle zwei bzw. alle vier Wochen) gegen Placebo geprüft, in UNCOVER-2 und -3 zusätzlich gegen Etanercept zweimal wöchentlich 50 mg. In UNCOVER-1 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf die Behandlungsarme randomisiert, in UNCOVER-2 und -3 waren die aktiven Behandlungsarme (zwei Dosierungen Ixekizumab und Etanercept) doppelt so groß wie die Placebogruppe (Randomisierung im Verhältnis 2:2:2:1).

In allen drei Studien wurden zwei primäre Endpunkte in Woche 12 ausgewertet: Der Anteil der Patienten mit einem erfolgreichen sPGA *(static physician's global assessment*, ein *Score* mit sieben Punkten, bei dem mehr Punkte stärkere Symptome bedeuten, als Erfolg wurden hier 0 oder 1 Punkt gewertet) sowie der Anteil der Patienten mit mindestens 75 % Verbesserung des *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 75).

In UNCOVER-1 erreichten sPGA 0/1 mit Placebo 3 %, mit Ixekizumab alle vier Wochen 76 % und mit Ixekizumab alle zwei Wochen 82 %. PASI 75 erreichten mit Placebo 4 %, mit Ixekizumab alle vier Wochen 83 % und mit Ixekizumab alle zwei Wochen 89 % (Gordon et al., 2016).

In UNCOVER-2 und -3 erreichten sPGA 0/1 mit Placebo 2 bis 7 %, mit Etanercept 36 bis 42 %, mit Ixekizumab alle vier Wochen 73 bis 75 % und mit Ixekizumab alle zwei Wochen 81 bis 83 %. Der Anteil der Teilnehmer mit PASI 75 lag mit Placebo bei 2 bis 7 %, mit Etanercept bei 42 bis 53 %, mit Ixekizumab alle vier Wochen bei 78 bis 84 % und mit Ixekizumab alle zwei Wochen bei 87 bis 90 % (Griffiths et al., 2015).

Der therapeutische Effekt ließ sich bis Woche 60 weitestgehend aufrecht erhalten (Gordon et al., 2016).

Im Dezember 2017 wurde die zugelassene Indikation um die Behandlung bei Psoriasis-Arthritis erweitert. Basis der Zulassung waren die beiden pivotalen, randomi-

sierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studien SPIRIT-P1 und SPIRIT-P2, an denen erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis teilnahmen.

In die Studie SPIRIT-1 wurden 417 Patienten aufgenommen, die zuvor noch keine Biologika-Behandlung erhalten hatten. Die Teilnehmer wurden im gleichen Verhältnis auf eine der Behandlungsgruppen randomisiert: Placebo, Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen oder Ixekizumab in einer von zwei Dosierungen (80 mg alle zwei bzw. alle vier Wochen, jeweils nach einer Initialdosis von 160 mg) (Mease et al., 2017).

In die Studie SPIRIT-2 wurden 363 Patienten aufgenommen, die zuvor mit TNFα -Inhibitoren behandelt wurden, darauf aber nicht angesprochen hatten oder die Therapie nicht vertrugen. Sie waren im Durchschnitt seit etwa 13 Jahren an Psoriasis erkrankt, die Diagnose Psoriasis-Arthritis wurde im Mittel rund acht Jahren zuvor gestellt (Nash et al., 2017).

Die Teilnehmer wurden im gleichen Verhältnis auf eine der Behandlungsgruppen randomisiert: Placebo oder Ixekizumab in einer von zwei Dosierungen (80 mg alle zwei bzw. alle vier Wochen, jeweils nach einer Initialdosis von 160 mg).

Primärer Endpunkt in beiden Studien war der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des *American College of Rheumatology* (ACR20) in Woche 24. Diesen Endpunkt erreichten in SPIRIT-1 30 % mit Placebo, rund 57 % mit Adalimumab, 58 % mit Ixekizumab alle vier Wochen und 62 % mit Ixekizumab alle zwei Wochen. Der Unterschied aller aktiven Behandlungen zu Placebo war statistisch signifikant (Mease et al., 2017). In SPIRIT-2 erreichten ACR20 etwa 19 % der Teilnehmer mit Placebo, 53 % mit Ixekizumab alle vier Wochen und 48 % mit Ixekizumab alle zwei Wochen. Der Unterschied beider Dosierungen zu Placebo war statistisch signifikant (Nash et al., 2017).

Zusätzlich zu den Zulassungsstudien wurden in beiden Indikationen weitere Studien zu Vergleichen mit anderen Biologika durchgeführt. An allen nahmen erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis teil.

Die randomisierte, kontrollierte, einfach verblindete, multizentrische Phase-IIIb-Studie RHBZ schloss 162 Patienten ein, die mit Ausnahme einer Phototherapie zuvor noch nicht mit systemischen Therapien behandelt worden waren. Sie erhielten entweder Fumarsäureester (Steigerung der Dosis laut Fachinformation des verwendeten Präparats und je nach Wirksamkeit und Verträglichkeit bis zu einer maximalen Tagesdosis von 6x 120 mg Dimethylfumarat), Methotrexat (einschleichende Dosis je nach Wirksamkeit und Verträglichkeit bis zu 30 mg wöchentlich)

oder Ixekizumab (160 mg als Initialdosis in Woche 0, danach 80 mg alle zwei Wochen bis Woche 12, danach 80 mg alle vier Wochen bis Woche 24). Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit mindestens 75 % Verbesserung des *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 75) in Woche 24. Diesen Endpunkt erreichten mit Ixekizumab 91 %, mit Fumarsäureestern 22 % und mit Methotrexat 70 %. Die Behandlung mit Ixekizumab war beiden anderen Therapien signifikant überlegen (Reich et al., 2019).

An der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-IV-Studie IXORA-R nahmen 1.027 Patienten teil, bei denen rund 30 % zuvor eine konventionelle systemische Therapie beziehungsweise eine Behandlung mit Biologika erhalten hatten. Sie wurden entweder mit Ixekizumab behandelt (Initialdosis 160 mg in Woche 0, danach alle zwei Wochen eine Erhaltungsdosis von 80 mg) oder mit Guselkumab (100 mg einmal wöchentlich in den Wochen 0, 4 und 12). Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten in Woche 12 mit einer 100 % Verbesserung des *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 100). Den primären Endpunkt erreichten 25 % mit Guselkumab und 41 % mit Ixekizumab. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (Blauvelt et al., 2019).

An der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-IIIb-Studie IXORA-S nahmen 302 Patienten teil, die zuvor mindestens auf eine systemische Therapie nicht angesprochen, diese nicht vertragen hatten oder bei denen eine Kontraindikation vorlag. Sie erhielten entweder Ixekizumab (Initialdosis von 160 mg in Woche 0, anschließend 80 mg alle zwei Wochen bis Woche 12, danach 80 mg alle vier Wochen) oder Ustekinumab (gewichtsabhängig) 45 oder 90 mg in den Wochen 0, 4, 16, 28 und 40. Die Studie war insgesamt auf 52 Wochen angelegt. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit einer 90 % Verbesserung des *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 90) in Woche 12. Den primären Endpunkt erreichten 73 % mit Ixekizumab und 42 % mit Ustekinumab. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (Reich et al., 2017).

An der randomisierten, kontrollierten, einfach verblindeten, multizentrischen Phase-IV-Studie SPIRIT-H2H nahmen 566 erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis teil, die zuvor nicht mit Biologika behandelt worden waren. Sie erhielten entweder Ixekizumab (Initialdosis 160 mg, danach 80 mg alle zwei Wochen bei moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis oder alle vier Wochen bei leichterem Haut-Krankheitsbild) oder Adalimumab (Initialdosis 80 mg, danach 40 mg alle zwei Wochen bei moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis oder alle vier Wochen bei leichterem Haut-Krankheitsbild). Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten in Woche 24, die zugleich eine 100 % Verbesserung des *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 100) sowie ein 50 %-Ansprechen nach den Kriterien des

American College of Rheumatology (ACR50) erreichten. Den primären Endpunkt erreichten mit Ixekizumab 36 %, mit Adalimumab 28 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (Mease et al., 2020).

In den Zulassungsstudien traten als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse sehr häufig Reaktionen an der Injektionsstelle sowie Infektionen der oberen Atemwege auf. Häufig waren Tinea-Infektionen sowie Infektionen mit Herpes simplex. Da das Infektrisiko insgesamt ansteigt, enthält die Fachinformation Hinweise zur Behandlung bei klinisch relevanten oder schwerwiegenden Infektionen. Ebenso wird auch auf Fälle von schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen hingewiesen. Gelegentlich traten Thrombozytopenien und Neutropenien auf, die jedoch kein Absetzen von Ixekizumab erforderlich machten. Das Risiko für maligne Neoplasien und kardiovaskuläre Erkrankungen wird weiter überwacht (EMA, 2016).

Im April 2018 wurde eine *Drug Safety Mail* der AkdÄ veröffentlicht, die auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Gabe des Anti-IL-17A-Antikörpers Secukinumab und der Verschlechterung einer bereits vorbestehenden oder möglicherweise auch der Erstmanifestation einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung hinweist. Wegen des gleichen Wirkmechanismus gilt das vermutlich auch für Ixekizumab. Bei einer bekannten vorbestehenden CED sollte eine Behandlung mit einem Anti-IL-17A-Antikörper nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung im Einzelfall erfolgen und dann engmaschig überwacht werden. Die Fachinformation wurde entsprechend ergänzt (AkdÄ, 2018).

Für Ixekizumab liegen derzeit zwei Beschlüsse des G-BA für die frühe Nutzenbewertung vor, zum einen im März 2017 für die Indikation Plaque-Psoriasis, zum anderen im August 2018 für die Indikation Psoriasis-Arthritis.

Für die Indikation Plaque-Psoriasis erfolgte die frühe Nutzenbewertung für zwei Subgruppen, für die jeweils eine unterschiedliche zVT festgelegt wurde.

Als Patientenpopulation A wurden dabei erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis definiert, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Für diese Gruppe wurden Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat, Phototherapie oder Secukinumab als zVT herangezogen. Für diese Patientenpopulation kam der G-BA zu dem Beschluss, dass ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT Fumarsäureester vorliegt. Zu den tragenden Gründen zählte eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT hinsichtlich aller untersuchten Morbiditätsendpunkte sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Als Patientenpopulation B wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis definiert, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und UVA-Bestrahlung) nur unzureichend angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder bei denen Kontraindikationen gegen diese Therapien bestehen. Für diese Gruppe wurden Adalimumab, Infliximab, Secukinumab oder Ustekinumab als zVT herangezogen. Für diese Patientenpopulation kam der G-BA zu dem Beschluss, dass ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der zVT Ustekinumab vorliegt. Zu den tragenden Gründen zählte eine gegenüber der zVT nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens hinsichtlich einiger Endpunkte in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (G-BA, 2017).

Für die Indikation Psoriasis-Arthritis wurde der Zusatznutzen getrennt für drei Subgruppen von erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis bewertet, für die sich die zVT jeweils unterscheidet.

Als Patientengruppe a) wurden Patienten eingestuft, für die eine andere klassische DMARD-Therapie außer Methotrexat infrage kommt. Als zVT für diese Patientengruppe wurde Leflunomid festgelegt. Für diese Patientengruppe stellte der G-BA fest, dass ein **Zusatznutzen nicht belegt** ist, da der pU keine entsprechenden Daten vorgelegt hat.

Als Patientengruppe b) wurden Patienten eingestuft, die zuvor noch keine Behandlung mit Biologika erhalten hatten, aber für die diese Therapie angezeigt ist. Als zVT für diese Patientengruppe wurde ein TNFα-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab), ggf. in Kombination mit Methotrexat festgelegt. Für diese Patientengruppe konstatierte der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der zVT Adalimumab. Zu den tragenden Gründen gehörte eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens hinsichtlich einiger Endpunkte in den Kategorien Morbidität.

Als Patientengruppe c) wurden Patienten eingestuft, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit Biologika angesprochen hatten oder diese nicht vertragen haben. Als zVT für diese Patientengruppe wurde der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat festgelegt. Laut G-BA-Beschluss ist ein **Zusatznutzen** von Ixekizumab für diese Patientengruppe **nicht belegt**, da der pU keine entsprechenden Daten vorlegt hat (G-BA, 2018).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
weiterer IL-17A-Antagonist mit therapeutischen Vorteilen	Plaque-Psoriasis: Hinweis auf beträchtlichen bzw. geringen ZN in zwei Subgruppen. Psoriasis-Arthritis: Anhaltspunkt für geringen ZN in einer von drei Subgruppen	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	Prescrire	PZ
C	Mittel der Reserve	–	Nothing new	Analogpräparat

Kosten

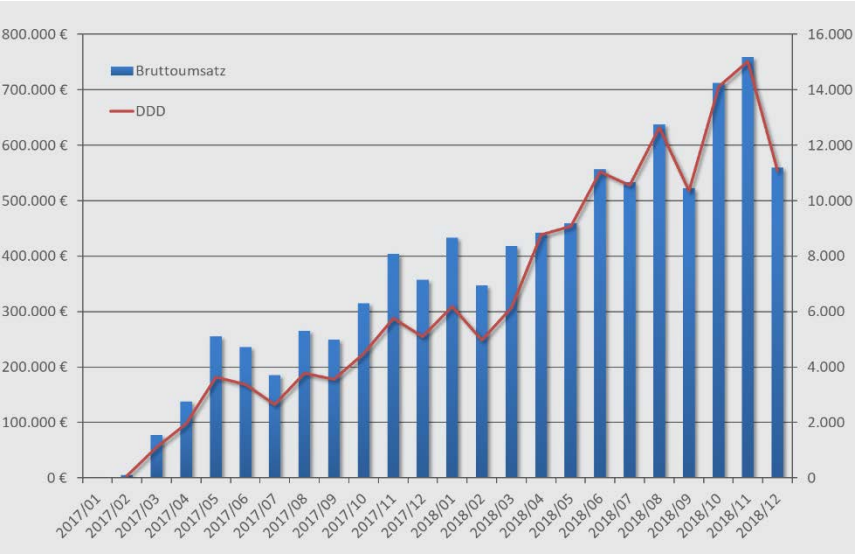
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Ixekizumab	**80 mg alle 4 Wochen**	**13**	**18.094,83 €**
zVT für Patientenpopulation A: Systemische Therapie notwendig			
Fumarsäureester	120 — 720 mg 1 — 3x tgl.	365	1.068,96 € — 6.413,74 €
Ciclosporin	2,5 — 5 mg/kg KG 2x tgl.	365	2.344,98 € — 4.958,89 €
Methotrexat	7,5 — 30 mg 1x wöch.	52	50,44 € — 1.452,58 €
Balneo-PUVA: Methoxalen + UV-A	3 — 4x wöch.	patientenindividuell	patientenindividuell
Photosoletherapie	patientenindividuell		patientenindividuell
Orale PUVA: Methoxalen + UV-A	patientenindividuell		patientenindividuell
NB-UV-B	patientenindividuell		patientenindividuell
zVT für Patientenpopulation B: Systemische Therapie mit Ciclosporin, MTX od. PUVA unzureichend wirksam bzw. vorliegen von Kontraindikationen oder Auftreten von UAW unter dieser Therapie			
Adalimumab	40 mg alle 2 Wochen	26	12.153,79 € — 23.073,05 €
Infliximab	5 mg/kg KG alle 8 Wochen	6,5	14.585,79 € — 18.979,12 €
Ustekinumab	45 mg alle 12 Wochen	4,3	22.302,47 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

Versorgungsanalysen

Die DDD sowie der Bruttoumsatz von Ixekizumab steigen seit Februar 2017 kontinuierlich an und erreichen im November 2018 mit etwa 750.000 € und 15.000 DDD den höchsten Wert. Im Dezember 2018 fallen beide Zahlen auf etwa 550.000 € und 11.000 DDD. Erst seit April 2018 verlaufen die DDD und der Bruttoumsatz parallel.

Abbildung 4.15.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Ixekizumab nach Monaten (2017 – 2018)



Wirkstoff und Pharmakologie

Ixekizumab ist ein monoklonaler IgG4-Antikörper. Er bindet mit hoher Affinität und Spezifität an Interleukin(IL)-17A und moduliert so biologische Reaktionen, die durch IL-17A ausgelöst oder reguliert werden.

Erhöhte Spiegel von IL-17A stimulieren die Proliferation und Aktivierung von Keratinozyten und stehen so im Zusammenhang mit dem Krankheitsgeschehen bei

Psoriasis. Ebenso sind Zusammenhänge mit der Pathogenese bei Psoriasis-Arthritis bekannt (EMA, 2019).

Zulassung und Präparat

Ixekizumab (Taltz®) wurde im April 2016 zentral durch die Europäische Kommission zugelassen. Als neuer Wirkstoff unterliegt Ixekizumab zusätzlicher Überwachung und ist entsprechend mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet.

Das Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Allein oder in Kombination mit Methotrexat ist Ixekizumab auch für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis zugelassen, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen haben oder die diese nicht vertragen haben.

Während einer Schwangerschaft sollte die Anwendung von Ixekizumab vermieden werden, da keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen vorliegen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und bis mindestens zehn Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Auch in der Stillzeit ist die Anwendung nicht empfohlen, da es nicht bekannt ist, ob Ixekizumab in die Muttermilch übergeht.

Das Präparat steht als Fertigspritze oder Fertigpen mit einer Injektionslösung zur Verfügung. Pro Dosis sind 80 mg Ixekizumab enthalten. Die empfohlene Dosierung bei Plaque-Psoriasis liegt bei 160 mg in Woche 0, gefolgt von 80 mg alle zwei Wochen bis Woche 12. Die sich anschließende Erhaltungsdosis beträgt 80 mg pro Woche alle vier Wochen. Bei Psoriasis-Arthritis liegt die Initaldosis ebenfalls bei 160 mg in Woche 0, Erhaltungsdosen mit jeweils 80 mg werden anschließend alle vier Wochen verabreicht. Wenn die Behandlung nach 16 bis 20 Wochen nicht zu einer Verbesserung des Krankheitsbilds führt, sollte das Absetzen von Ixekizumab erwogen werden. Bei partiellem Ansprechen ist es möglich, die Behandlung über einen Zeitraum von 20 Wochen hinaus fortzusetzen.

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung empfohlen, für Patienten ab 75 Jahre liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Ixekizumab wurde nicht bei Patienten mit Beeinträchtigung der Funktion von Niere oder Leber untersucht.

Das Präparat muss im Kühlschrank aufbewahrt werden, darf aber nicht eingefroren werden. Über einen Zeitraum von bis zu fünf Tagen kann das Präparat auch ungekühlt bis maximal 30 °C gelagert werden (EMA, 2019).

Informationen zum Indikationsgebiet

Psoriasis ist eine Hauterkrankung, deren Ätiologie noch nicht vollständig geklärt ist. Es gibt deutliche Hinweise auf eine genetische Disposition. Auch immunologischen Faktoren kommt eine wichtige Rolle zu. Ob es sich bei Psoriasis tatsächlich um eine Autoimmunkrankheit handelt, ist bisher unklar.

Die Erkrankung kann sich in mehreren Formen manifestieren. Die häufigste Form ist die Psoriasis vulgaris, bei der sich schuppige gerötete Hautstellen (Plaques) bilden. Typischerweise sind die Plaques vor allem an den Ellenbogen und den Streckseiten der Unterarmen sowie an den Schienbeinen zu finden, allerdings können auch die Regionen um den Nabel, den Anus, hinter den Ohren und die Kopfhaut betroffen sein. Die Plaques sind oft mit Juckreiz verbunden und können auch bluten. Bei etwa der Hälfte der Patienten entwickelt sich die Psoriasis auch an den Finger- oder Zehennägeln, die sich verfärben und und auflösen können.

Zu den wichtigsten Komorbiditäten gehört die Psoriasis-Arthritis, die bei bis zu etwa 30 % der Psoriasis-Patienten vorkommt. Schmerzen und Schwellungen treten am häufigsten an den Gelenken von Fingern und Zehen auf. Typisch ist eine Entzündung aller Gelenke und der Weichteile an einem einzelnen Finger oder Zeh (Daktylitis). Auch das Sprunggelenk und Gelenke an Knie, Hüfte, Schulter oder Wirbelsäule können betroffen sein. Bei schwerer Psoriasis scheint auch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Diabetes mellitus erhöht zu sein. Für die Betroffenen bedeutet die Erkrankung wegen der sichtbaren Hautläsionen und der funktionellen Einschränkungen eine deutliche Belastung, die Lebensqualität ist oft deutlich reduziert.

Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten. Die Prävalenz ist in der Altersgruppe 50 bis 69 Jahre am höchsten. In Europa und Nordamerika sind rund 2 % der Bevölkerung an Psoriasis erkrankt, Männer etwa gleich häufig wie Frauen. Allerdings scheinen Männer etwas häufiger von den schweren Ausprägungen der Erkrankungen betroffen zu sein. Der Schweregrad der Erkrankung wird in der Regel über das Ausmaß der betroffenen Hautflächen sowie die damit verbundenen Beschwerden definiert. 70 bis 80 % der Erkrankten leiden lediglich unter leichter Psoriasis (Boehncke & Schön, 2015).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Ursprünglich wurde Ixekizumab nur für die Indikation Plaque-Psoriasis zugelassen. Basis der Zulassung waren drei pivotale randomisierte kontrollierte doppelblinde multizentrische Phase-III-Studien (UNCOVER-1, -2, -3), an denen erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis teilnahmen. In UNCOVER-1

waren es 1296 Teilnehmende, in UNCOVER-2 1224 und in UNCOVER-3 1346. Alle Patienten hatten zuvor eine Behandlung erhalten, davon zwischen 40 und 50 % Phototherapie, rund die Hälfte eine konventionelle systemische Therapie. In UNCOVER-1 waren etwa 40 % zuvor mit Biologika behandelt worden, in UNCOVER-2 20 bis 25 % und in UNCOVER-3 rund 15 %.

In allen drei Studien wurden zwei Dosierungen von Ixekizumab (nach einer Initialdosis von 160 mg in Woche 0 entweder 80 mg einmal wöchentlich alle zwei bzw. alle vier Wochen) gegen Placebo geprüft, in UNCOVER-2 und -3 zusätzlich gegen Etanercept zweimal wöchentlich 50 mg. In UNCOVER-1 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf die Behandlungsarme randomisiert, in UNCOVER-2 und -3 waren die aktiven Behandlungsarme (zwei Dosierungen Ixekizumab und Etanercept) doppelt so groß wie die Placebogruppe (Randomisierung im Verhältnis 2:2:2:1).

In allen drei Studien wurden zwei primäre Endpunkte in Woche 12 ausgewertet: Der Anteil der Patienten mit einem erfolgreichen sPGA (*static physician's global assessment*, ein Score mit sieben Punkten, bei dem mehr Punkte stärkere Symptome bedeuten, als Erfolg wurden hier 0 oder 1 Punkt gewertet) sowie der Anteil der Patienten mit mindestens 75 % Verbesserung des *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 75).

In UNCOVER-1 erreichten sPGA 0/1 mit Placebo 3 %, mit Ixekizumab alle vier Woche 76 % und mit Ixekizumab alle zwei Wochen 82 %. PASI 75 erreichten mit Placebo 4 %, mit Ixekizumab alle vier Wochen 83 % und mit Ixekizumab alle zwei Wochen 89 % (Gordon et al., 2016).

In UNCOVER-2 und -3 erreichten sPGA 0/1 mit Placebo 2 bis 7 %, mit Etanercept 36 bis 42 %, mit Ixekizumab alle vier Wochen 73 bis 75 % und mit Ixekizumab alle zwei Wochen 81 bis 83 %. Der Anteil der Teilnehmer mit PASI 75 lag mit Placebo bei 2 bis 7 %, mit Etanercept bei 42 bis 53 %, mit Ixekizumab alle vier Wochen bei 78 bis 84 % und mit Ixekizumab alle zwei Wochen bei 87 bis 90 % (Griffiths et al., 2015).

Der therapeutische Effekt ließ sich bis Woche 60 weitestgehend aufrecht erhalten (Gordon et al., 2016).

Im Dezember 2017 wurde die zugelassene Indikation um die Behandlung bei Psoriasis-Arthritis erweitert. Basis der Zulassung waren die beiden pivotalen randomisierten kontrollierten doppelblinden multizentrischen Phase-III-Studien SPIRIT-P1 und SPIRIT-P2, an denen erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis teilnahmen.

In die Studie SPIRIT-1 wurden 417 Patienten aufgenommen, die zuvor noch keine Biologika-Behandlung erhalten hatten. Sie waren im Durchschnitt seit etwa 16 Jahren an Psoriasis erkrankt, die Diagnose Psoriasis-Arthritis wurde im Mittel rund sieben Jahren zuvor gestellt. Die Teilnehmer wurden im gleichen Verhältnis auf eine der Behandlungsgruppen randomisiert: Placebo, Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen oder Ixekizumab in einer von zwei Dosierungen (80 mg alle zwei bzw. alle vier Wochen, jeweils nach einer Initialdosis von 160 mg) (Mease et al., 2017).

In die Studie SPIRIT-2 wurden 363 Patienten aufgenommen, die zuvor mit TNFα-Inhibitoren behandelt wurden, darauf aber nicht angesprochen hatten oder die Therapie nicht vertrugen. Sie waren im Durchschnitt seit etwa 13 Jahren an Psoriasis erkrankt, die Diagnose Psoriasis-Arthritis wurde im Mittel rund acht Jahren zuvor gestellt (Nash et al., 2017).

Die Teilnehmer wurden im gleichen Verhältnis auf eine der Behandlungsgruppen randomisiert: Placebo oder Ixekizumab in einer von zwei Dosierungen (80 mg alle zwei bzw. alle vier Wochen, jeweils nach einer Initialdosis von 160 mg).

Primärer Endpunkt in beiden Studien war der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des *American College of Rheumatology* (ACR20) in Woche 24. Diesen Endpunkt erreichten in SPIRIT-1 30 % mit Placebo, rund 57 % mit Adalimumab, 58 % mit Ixekizumab alle vier Wochen und 62 % mit Ixekizumab alle zwei Wochen. Der Unterschied aller aktiven Behandlungen zu Placebo war statistisch signifikant (Mease et al., 2017). In SPIRIT-2 erreichten ACR20 etwa 19 % der Teilnehmer mit Placebo, 53 % mit Ixekizumab alle vier Wochen und 48 % mit Ixekizumab alle zwei Wochen. Der Unterschied beider Dosierungen zu Placebo war statistisch signifikant (Nash et al., 2017).

Zusätzlich zu den Zulassungsstudien wurden in beiden Indikationen weitere Studien zu Vergleichen mit anderen Biologika durchgeführt. An allen nahmen erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis teil.

Die randomisierte kontrollierte einfach verblindete multizentrische Phase-3b-Studie RHBZ schloss 162 Patienten ein, die mit Ausnahme einer Phototherapie zuvor noch nicht mit systemischen Therapien behandelt worden waren. Sie erhielten entweder Fumarsäureester (Steigerung der Dosis laut Fachinformation des verwendeten Präparats und je nach Wirksamkeit und Verträglichkeit bis zu einer maximalen Tagesdosis von 6x 120 mg Dimethylfumarat), Methotrexat (einschleichende Dosis je nach Wirksamkeit und Verträglichkeit bis zu 30 mg wöchentlich) oder Ixekizumab (160 mg als Initialdosis in Woche 0, danach 80 mg alle zwei Wochen bis Woche 12, danach 80 mg alle vier Wochen bis Woche 24). Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit mindestens 75 % Verbesserung des *Pso-*

riasis Area and Severity Index (PASI 75) in Woche 24. Diesen Endpunkt erreichten mit Ixekizumab 91 %, mit Fumarsäureestern 22 % und mit Methotrexat 70 %. Die Behandlung mit Ixekizumab war beiden anderen Therapien signifikant überlegen (Reich et al., 2019).

An der randomisierten kontrollierten doppelblinden multizentrischen Phase-4-Studie IXORA-R nahmen 1027 Patienten teil, bei denen rund 30 % zuvor eine konventionelle systemische Therapie beziehungsweise eine Behandlung mit Biologika erhalten hatten. Sie wurden entweder mit Ixekizumab behandelt (Initialdosis 160 mg in Woche 0, danach alle zwei Wochen eine Erhaltungsdosis von 80 mg) oder mit Guselkumab (100 mg einmal wöchentlich in den Wochen 0, 4 und 12). Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten in Woche 12 mit einer 100 % Verbesserung des *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 100). Den primären Endpunkt erreichten 25 % mit Guselkumab und 41 % mit Ixekizumab. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (Blauvelt et al., 2019).

An der randomisierten kontrollierten doppelblinden multizentrischen Phase-3b-Studie IXORA-S nahmen 302 Patienten teil, bei denen zuvor mindestens eine systemische Therapie nicht angeschlagen hatte, diese nicht vertragen wurde oder bei denen eine Kontraindikation vorlag. Sie erhielten entweder Ixekizumab (Initialdosis von 160 mg in Woche 0, anschließend 80 mg alle zwei Wochen bis Woche 12, danach 80 mg alle vier Wochen) oder Ustekinumab (gewichtsabhängig 45 oder 90 mg in den Wochen 0, 4, 16, 28 und 40. Die Studie war insgesamt auf 52 Wochen angelegt. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten in Woche 12 mit einer 90 % Verbesserung des *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 90) in Woche 12. Den primären Endpunkt erreichten 73 % mit Ixekizumab und 42 % mit Ustekinumab. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (Reich et al., 2017).

An der bislang unveröffentlichten randomisierten kontrollierten einfach verblindeten multizentrischen Phase-4-Studie SPIRIT-H2H nahmen 566 erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis teil, die zuvor nicht mit Biologika behandelt worden waren. Sie erhielten entweder Ixekizumab (Initialdosis 160 mg, danach 80 mg alle zwei Wochen bei moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis oder alle vier Wochen bei leichterem Haut-Krankheitsbild) oder Adalimumab (Initialdosis 80 mg, danach 40 mg alle zwei Wochen bei moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis oder alle vier Wochen bei leichterem Haut-Krankheitsbild). Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten in Woche 24, die zugleich eine 100 % Verbesserung des *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 100) sowie ein 50 % -Ansprechen nach den Kriterien des *American College of Rheumatology* (ACR50) erreichten. Den primären

Endpunkt erreichten mit Ixekizumab 36 %, mit Adalimumab 28 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (EMA, 2019).

In den Zulassungsstudien traten als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse sehr häufig Reaktionen an der Injektionsstelle sowie Infektionen der oberen Atemwege auf. Häufig waren Tinea-Infektionen sowie Infektionen mit Herpes simplex. Da das Infektrisiko insgesamt ansteigt, enthält die Fachinformation Hinweise zur Behandlung bei klinisch relevanten oder schwerwiegenden Infektionen. Ebenso wird auch auf Fälle von schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen hingewiesen. Gelegentlich traten Thrombozytopenien und Neutropenien auf, die jedoch kein Absetzen von Ixekizumab erforderlich machten. Das Risiko für maligne Neoplasien und kardiovaskuläre Erkrankungen wird weiter überwacht (EMA, 2016).

Im April 2018 wurde eine *Drug Safety Mail* der AkdÄ veröffentlicht, die auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Gabe des Anti-IL-17A-Antikörpers Secukinumab und der Verschlechterung einer bereits vorbestehenden oder möglicherweise auch der Erstmanifestation einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung hinweist. Wegen des gleichen Wirkmechanismus gilt das vermutlich auch für Ixekinumab. Bei einer bekannten vorbestehenden CED sollte eine Behandlung mit einem Anti-IL-17A-Antikörper nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung im Einzelfall erfolgen und dann engmaschig überwacht werden. Die Fachinformation wurde entsprechend ergänzt (AkdÄ, 2018).

Leitlinienempfehlungen

In den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris aus dem Jahr 2017 wird Ixekizumab noch nicht erwähnt (DDG, 2017).

Die britische NICE-Leitlinie zur Behandlung der Psoriasis sieht systemische Therapieoptionen vor, wenn eine topische Behandlung nicht ausreichend anschlägt. Bei Erwachsenen stehen dabei mehrere Biologika zur Auswahl. Ixekizumab wird als eine von mehreren Behandlungsoptionen empfohlen, wenn bei Erwachsenen eine schwere Psoriasis auf andere systemische Behandlungen wie Ciclosporin, Methotrexat und PUVA nicht ausreichend anspricht bzw. diese Therapien kontraindiziert sind oder nicht vertragen werden. Wenn sich die Erkrankung nach 12-wöchiger Behandlung nicht deutlich verbessert hat, sollte die Therapie mit Ixekizumab beendet werden (NICE, 2017).

Bei Psoriasis-Arthritis sieht die britische NICE-Leitlinie Ixekizumab als Mono- oder Kombinationstherapie mit Methotrexat als eine von mehreren Therapieoptionen an, wenn drei oder mehr Gelenke betroffen sind, die Erkrankung auf mindestens

zwei andere DMARD oder einen TNFα-Inhibitor nicht ausreichend angesprochen hat oder TNFα-Inhibitoren kontraindiziert sind. Eine Therapie über 16 Wochen hinaus ist nur bei ausreichendem Ansprechen empfohlen (NICE, 2018).

Die Leitlinie der *American Academy of Dermatology* (AAD) sieht Ixekizumab als eine von mehreren Behandlungsoptionen für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, wenn eine Behandlung mit Biologika infrage kommt (Menter et al., 2019).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Für Ixekizumab liegen derzeit zwei Beschlüsse des G-BA vor, zum einen für die Indikation Plaque-Psoriasis, zum anderen für die Indikation Psoriasis-Arthritis.

Für die Indikation Plaque-Psoriasis erfolgte die frühe Nutzenbewertung für zwei Subgruppen, für die jeweils eine unterschiedliche zVT festgelegt wurde. Als Patientenpopulation A wurden dabei erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis definiert, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Für diese Gruppe wurden Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat, Phototherapie oder Secukinumab als zVT herangezogen.

Als Patientenpopulation B wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis definiert, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und UVA-Bestrahlung) nur unzureichend angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder bei denen Kontraindikationen gegen diese Therapien bestehen. Für diese Gruppe wurden Adalimumab, Infliximab, Secukinuamb oder Ustekinumab als zVT herangezogen.

Der G-BA kam im März 2017 zu dem Beschluss, dass für die Patientenpopulation A ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT Fumarsäureester vorliegt. Als Basis der Bewertung wurde die Studie RHBZ herangezogen. Zu den tragenden Gründen zählte eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT hinsichtlicher aller untersuchten Morbiditätsendpunkte sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Damit folgte der G-BA dem Addendum zu dem ursprünglichen Gutachten des IQWiG. Das Institut hatte das Addendum auf der Basis von weiteren Auswertungen erstellt, die der pU nachgereicht hatte. In seinem ursprünglichen Gutachten war das IQWiG zu dem Ergebnis gekommen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Für die Patientenpopulation B kam der G-BA zu dem Beschluss, dass ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der zVT Ustekinumab vorliegt. Als

Basis der Bewertung wurde die Studie IXORA-S herangezogen. Zu den tragenden Gründen zählte eine gegenüber der zVT nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens hinsichtlich einiger Endpunkte in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das IQWiG hatte in seinem Gutachten Ixekizumab für diese Patientenpopulation einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bescheinigt (G-BA, 2017).

Für die Indikation Psoriasis-Arthritis erfolgte der G-BA-Beschluss im August 2018. Der Zusatznutzen wurde dabei getrennt für drei Subgruppen von erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis bewertet, für die sich die zVT jeweils unterscheidet.

Als Patientengruppe a) wurden Patienten eingestuft, für die eine andere klassische DMARD-Therapie außer Methotrexat infrage kommt. Als zVT für diese Patientengruppe wurde Leflunomid festgelegt.

Als Patientengruppe b) wurden Patienten eingestuft, die zuvor noch keine Behandlung mit Biologika erhalten hatten, aber für die diese Therapie angezeigt ist. Als zVT für diese Patientengruppe wurde ein TNFα-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab), ggf. in Kombination mit Methotrexat festgelegt.

Als Patientengruppe c) wurden Patienten eingestuft, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit Biologika angesprochen hatten oder diese nicht vertragen haben. Als zVT für diese Patientengruppe wurde der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat festgelegt.

Für Patientengruppe a) stellte der G-BA fest, dass ein **Zusatznutzen nicht belegt** ist, da der pU keine entsprechenden Daten vorgelegt hat. Damit folgte der G-BA dem Gutachten des IQWiG.

Für Patientengruppe b) konstatierte der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der zVT Adalimumab. Als Basis der Bewertung wurde die Studie SPIRIT-P1 herangezogen. Zu den tragenden Gründen gehörte eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens hinsichtlich einiger Endpunkte in den Kategorien Morbidität. Die Bewertung des G-BA weicht von der des IQWiG ab. Das IQWiG hatte in seinem urspünglichen Gutachten für diese Patientengruppe einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gesehen. Nachdem der pU Daten

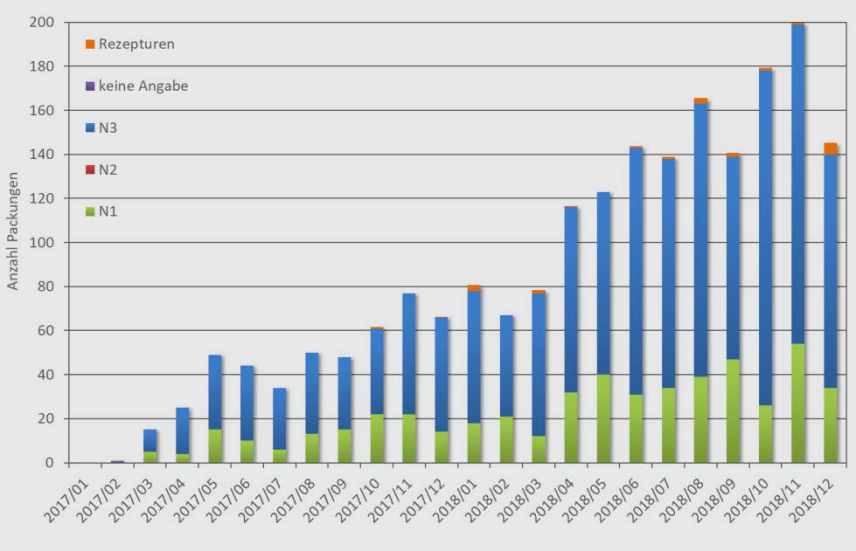
und Analysen nachgereicht hatte, kam die Bewertung in einem Addendum zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Laut G-BA-Beschluss ist ein **Zusatznutzen** von Ixekizumab für Patientengruppe c) **nicht belegt**, da der pU keine entsprechenden Daten vorlegt hat. Damit folgte der G-BA der Einschätzung des IQWiG (G-BA, 2018).

Versorgungsanalysen

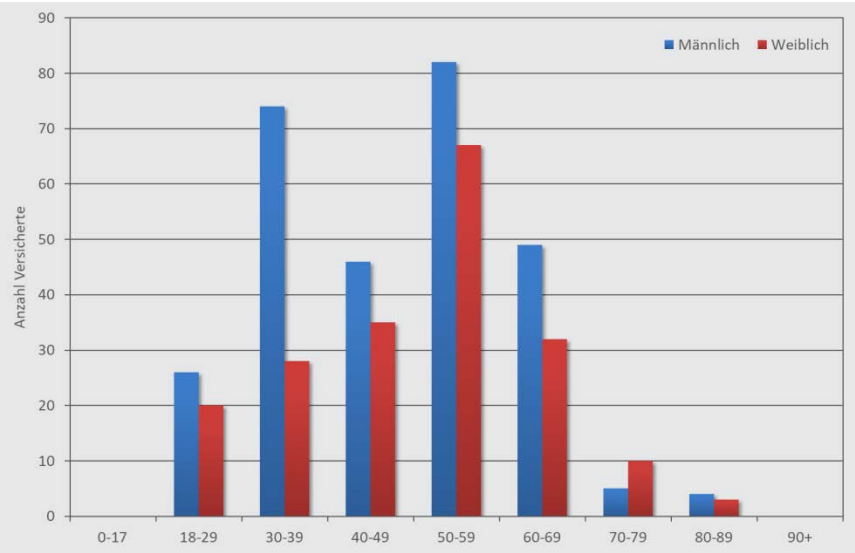
Ab Februar 2017 steigen die Verordnungszahlen von Ixekizumab im betrachteten Zeitraum an. Das Maximum wird im November 2018 mit 199,67 Packungen erreicht. In absteigender Reihenfolge werden dabei vor allem die Packungsgrößen N1 und N2 sowie einige wenige Rezepturen verschrieben.

Abbildung 4.15.2: Verordnete Packungen Ixekizumab je Monat nach Packungsgrößen (2017 – 2018)



Passend zu seinem Krankheitsbild wird Ixekizumab bei beiden Geschlechtern am häufigsten in der Altersgruppe 50 bis 59 verordnet. Männer, die bekannterweise häufiger schwer erkranken, bekommen dabei eine größere Anzahl an Verordnungen als Frauen.

Abbildung 4.15.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Ixekizumab nach Alter und Geschlecht (2018)



Quellen

AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2018). Drug Safety Mail 2018-18. „Aus der UAW-Datenbank“: Induktion und/oder Demaskierung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen unter Secukinumab (Cosentyx®). https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2018-18.html, letzter Zugriff: 15.04.2020.

atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2019) Wirkstoff: Ixekizumab. https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?art=mono&nummer=ASCJ&ord=uaw, letzter Zugriff:15.04.2020.

Blauvelt A, Papp K, Gottlieb A, Jarell A, Reich K, Maari C, et al. (2019). A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial. Br J Dermatol 182(6): 1348-1358.

Boehncke WH & Schön MP (2015). Psoriasis.Lancet 386(9997): 983-994.

DDG - Deutsche Dermatologische Gesellschaft (2017). S3-Leitlinie Therapie der Psoriasis vulgaris. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-001.html, letzter Zugriff 15.04.2020.

EMA – European Medicines Agency (2016). EPAR (Public Assessment Report) Taltz. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/taltz, letzter Zugriff: 15.04.2020.

EMA – European Medicines Agency (2020). Fachinformation Taltz® (Stand Juli 2019). https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/taltz-epar-product-information_en.pdf, letzter Zugriff: 15.04.2020.

Fricke U, Hein L & Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg. Springer: 53–148.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixekizumab (Plaque-Psoriasis). https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/279/, letzter Zugriff: 15.04.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/350/, letzter Zugriff: 15.04.2020.

Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M et al. (2016). Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. N Engl J Med 375(4): 345–356.

Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, Van De Kerkhof P, Paul C, Menter A et al. (2015). Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): Results from two phase 3 randomised trials. Lancet 386(9993): 541–551.

Mease PJ, Van Der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL et al. (2017). Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: Results from the 24-week randomised, double-blind, placebocontrolled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. Ann Rheum Dis 76(1): 79–87.

Mease P, Smolen J, Behrens F, Nash P et al. (2020) A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naive patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. Ann Rheum Dis 79(1): 123–131

Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B et al. (2019). Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol 80(4): 1029–1072.

Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester GR et al. (2017). Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. Lancet 389(10086): 2317–2327.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence. (2017). Ixekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. https://www.nice.org.uk/guidance/ta442, letzter Zugriff: 15.04.2020.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence. (2018). Ixekizumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. https://www.nice.org.uk/guidance/TA537/, letzter Zugriff: 15.04.2020.

Prescrire Int. (2018). Ixekizumab (Taltz) and plaque psoriasis. Prescrire International 27: 93–94.

PZ Pharmazeutische Zeitung (2019). Ixekizumab|Taltz|51|2017|. https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/ixekizumabtaltzr512017/, letzter Zugriff: 15.04.2020.

Reich K, Augustin M, Thaçi D, Pinter A, Leutz A, Henneges C et al. (2019). A 24-week multicentre, randomized, open-label, parallel-group study comparing the efficacy and safety of ixekizumab vs. fumaric acid esters and methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis naive to systemic treatment. Br J Dermatol 182(4): 869-879.

Reich K, Pinter A, Lacour JP, Ferrandiz C, Micali G, French LE et al. (2017). Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. Br J Dermatol 177(4): 1014–1023.

4.16 Lonoctocog alfa

Handelsname: Afstyla®	**Pharmazeutischer Unternehmer:**
Indikation: Hämophilie A	**CSL Behring**
ATC-Code: B02BD35	**Markteinführung: Februar 2017**
Darreichungsform: Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	**DDD: 1 TSD E P** ▼

Bewertung

Lonoctocog alfa (Afstyla®) wurde im Januar 2017 von der Europäischen Kommission zentral für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A zugelassen. Der Wirkstoff ist ein weiterer rekombinanter Gerinnungsfaktor VIII, der durch Entfernung von Aminosäuren im Bereich der B-Domäne verkürzt wurde, wodurch ein einkettiges Protein entsteht.

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 20 bis 50 I.E./kg KG zwei bis dreimal wöchentlich, bei Kindern unter zwölf Jahren bei 30 bis 50 I.E./kg KG mit identischen Dosierungsintervallen. Eine individuelle Anpassung der Dosis 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).

Die Zulassung beruht auf zwei pivotalen, unkontrollierten, offenen, multizentrischen Phase-I/III bzw. Phase-III-Studien: „Study 1001“ mit Patienten ab zwölf Jahren sowie „Study 3002“ 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. In beiden Studien wurden die Patienten entweder einem Prophylaxe-Arm oder einem *on-demand*-Arm zugeteilt.

Die 174 Teilnehmer der „Study 1001“ waren zwischen zwölf und 65 Jahre alt und zuvor mehr als 150 Tage mit einem Faktor-VIII-Präparat behandelt worden. 146 Patienten wurden der prophylaktischen Behandlung und 27 einer *on-demand*-Behandlung zugeteilt. 13 der Patienten aus beiden Studienarmen nahmen außerdem an einer chirurgischen Substudie teil, dabei wurden 16 größere Operationen durchgeführt.

Im Prophylaxe-Arm lag die Dosierung von Lonoctocog alfa bei 20 bis 40 I.E/kg KG alle zwei Tage oder 20 bis 50 I.E/kg KG zwei bis dreimal pro Woche. Abweichende Dosierungen und Dosierungsintervalle waren ebenfalls möglich. Im *on-demand*-Arm sowie bei der Behandlung von Durchbruchblutungen richtete sich die Dosierung nach den Dosisempfehlungen der *World Federation of Hemophilia* (WFH), individuelle Anpassungen waren möglich. In der chirurgischen Substudie wurde die Dosierung an die Art der Operation sowie die klinischen Eigenschaften des jeweiligen Patienten angepasst. Die Behandlungsdauer lag im Durchschnitt bei 8,5 Monaten und umfasste im Median 64 Behandlungstage.

Im Prophylaxe-Arm lag der Median der annualisierten Rate für alle Blutungen bei 1,93, im arithmetischen Mittel bei 3,34. Insgesamt traten in der Studie 872 Blutungsepisoden auf, von denen 848 behandelt wurden. Davon wurde der Behandlungserfolg bei 783 als „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet. Bei 80,9 % der Blutungsepisoden reichte eine Injektion aus. In der chirugischen Substudie wurde bei allen der 16 Operationen der Behandlungserfolg mit „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet (EMA, 2017a; Mahlangu et al., 2016).

Von den 84 Teilnehmern der „Study 3002“ waren 35 jünger als sechs Jahre, 49 waren zwischen sechs und zwölf Jahre alt. Sie waren zuvor mehr als 50 Tage mit einem Faktor-VIII-Präparat behandelt worden. Bei den Kindern unter sechs Jahren erhielten alle die prophylaktische Behandlung, bei den Kindern ab sechs Jahren wurden drei dem *on-demand*-Arm zugeordnet.

Im Prophylaxe-Arm lag die Dosierung von Lonoctocog alfa bei 15 bis 50 I.E/kg KG alle zwei Tage, abweichende Dosierungen und Dosierungsintervalle waren ebenfalls möglich. Im *on-demand*-Arm sowie bei der Behandlung von Durchbruchblutungen richtete sich die Dosierung nach den Dosisempfehlungen der *World Federation of Hemophilia* (WFH), individuelle Anpassungen waren möglich. Die Behandlungsdauer lag im Durchschnitt bei sechs Monaten und umfasste im Median 52 Behandlungstage für Kinder unter sechs Jahren bzw. 59 Behandlungstage für Kinder ab sechs Jahren.

Insgesamt traten in der Studie 389 Blutungsepisoden auf, von den 347 behandelt wurden. Davon wurde der Behandlungserfolg bei 334 als „ausgezeichnet“ oder

„gut“ bewertet. Bei 85,9 % der Blutungsepisoden reichte eine Injektion aus. Im Prophylaxe-Arm lag der Median der annualisierten Rate für alle Blutungen bei 3,69, im arithmetischen Mittel bei 5,22 (EMA, 2017a; Stasyshyn et al., 2017).

In den Zulassungsstudien traten bei insgesamt neun Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen auf, Inhibitor-Bildung wurde nicht beobachtet. Allerdings geht der europäische Zulassungsbericht davon aus, dass mit Lonoctocog alfa die gleichen unerwünschten Wirkungen auftreten können wie mit anderen Faktor-VIII-Präparaten. Dazu gehören neben Überempfindlichkeitsreaktionen und Inhibitor-Bildung auch Thromboembolien sowie die Entwicklung von nicht-inhibitorischen Antikörpern. Bisher wurden keine Studien mit zuvor unbehandelten Patienten durchgeführt (EMA, 2017a).

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, 2017b).

Für die frühe Nutzenbewertung wurden rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate als zVT herangezogen. Der G-BA kam im Juli 2017 zu dem Schluss, dass der **Zusatznutzen nicht belegt** ist. Tragende Gründe waren das Fehlen von direkten Vergleichsstudien mit der zVT, auch strebte der pU keinen indirekten Vergleich an. Damit fehlen relevante Daten für die Bewertung des Zusatznutzens (G-BA, 2017). Mit dieser Einschätzung folgte der G-BA dem Gutachten des IQWiG.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
weiteres rekombinantes Faktor-VIII-Präparat	ZN nicht belegt	teils teuerer, 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
C	–	–	–	Analogpräparat

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Lonoctocog alfa			
Erwachsene	**20 — 50 I.E./kg KG 2 — 3x wöch.**	**104 — 156**	**200.986,24 € — 732.164,16 €**
12 — <18 Jahre	**20 — 50 I.E./kg KG 2 — 3x wöch.**	**104 — 156**	**143.561,60 € — 559.890,24 €**
6 — <12 Jahre	**30 — 50 I.E./kg KG 2 — 3x wöch.**	**104 — 156**	**114.849,28 € — 301.479,36 €**
<6 Jahre	**30 — 50 I.E./kg KG 2 — 3x wöch.**	**104 — 156**	**57.424,64 € — 172.273,92 €**
zVT			
Efmoroctocog alfa			
Erwachsene	25 — 65 I.E./kg KG alle 3 — 5 Tage	73 — 122	184.120,97 € — 786.367,47 €
12 — <18 Jahre	25 — 65 I.E./kg KG alle 3 — 5 Tage	73 — 122	143.205,20 € — 581.228,13 €
6 — <12 Jahre	25 — 65 I.E./kg KG alle 3 — 5 Tage	73 — 122	81.831,54 € — 307.709,01 €
<6 Jahre	25 — 65 I.E./kg KG alle 3 — 5 Tage	73 — 122	40.915,77 € — 136.759,56 €
Simoctocog alfa			
Erwachsene	20 — 40 I.E./kg KG alle 2 — 3 Tage	122 — 183	222.306,88 € — 666.920,63 €
12 — <18 Jahre	20 — 40 I.E./kg KG alle 2 — 3 Tage	122 — 183	158.790,63 € — 476.371,88 €
6 — <12 Jahre	20 — 40 I.E./kg KG alle 2 — 3 Tage	122 — 183	95.274,38 € — 285.823,13 €
<6 Jahre	20 — 40 I.E./kg KG alle 2 — 3 Tage	122 — 183	63.516,25 € — 142.911,56 €
Turoctocog alfa			
Erwachsene	20 — 50 I.E./kg KG jeden 2. Tag oder 3x wöch.	156 — 183	269.642,10 € — 654.845,10 €
12 — <18 Jahre	20 — 50 I.E./kg KG jeden 2. Tag oder 3x wöch.	156 — 183	192.601,50 € — 500.763,90 €
6 — <12 Jahre	25 — 60 I.E./kg KG jeden 2. Tag oder 3x wöch.	156 — 183	115.560,90 € — 271.123,65 €
<6 Jahre	25 — 60 I.E./kg KG jeden 2. Tag oder 3x wöch.	156 — 183	77.040,60 € — 154.081,20 €

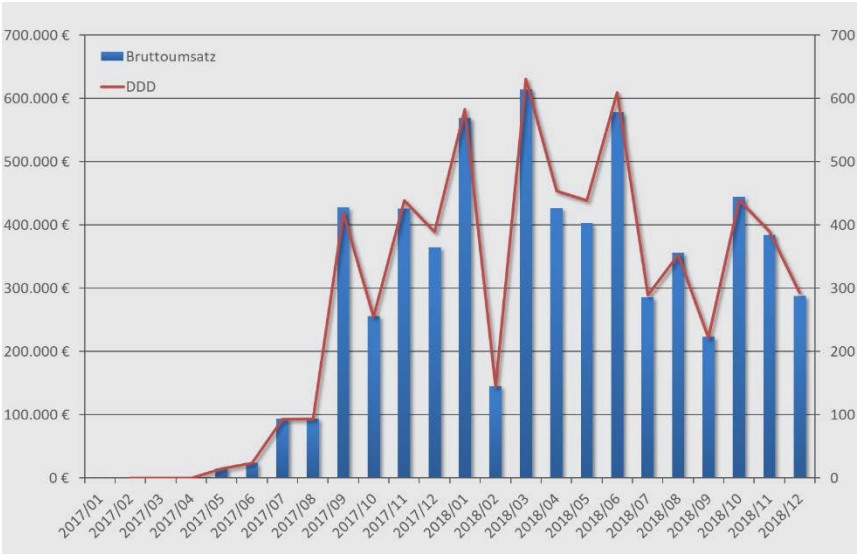
Moroctocog alfa				
	Erwachsene	20 — 40 I.E./kg KG alle 2— 3 Tage	122 — 183	246.443,05 € — 739.329,15 €
	12 — <18 Jahre	20 — 40 I.E./kg KG alle 2— 3 Tage	122 — 183	176.030,75 € — 528.092,25 €
	6 — <12 Jahre	20 — 40 I.E./kg KG alle 2— 3 Tage	122 — 183	105.618,45 € — 316.855,35 €
	<6 Jahre	20 — 40 I.E./kg KG alle 2— 3 Tage	122 — 183	70.412,30 € — 158.427,68 €
Octocog alfa				
	Erwachsene	20 — 40 I.E./kg KG alle 2 — 3 Tage	104 — 156	237.718,21 € — 713.154,62 €
	12 — <18 Jahre	20 — 40 I.E./kg KG alle 2 — 3 Tage	104 — 156	169.798,72 € — 509.396,16 €
	6 — <12 Jahre	20 — 50 I.E./kg KG jeden 2. Tag oder 2 — 3x wöch.	104 — 183	101.879,23 € — 418.292,62 €
	<6 Jahre	20 — 50 I.E./kg KG jeden 2. Tag oder 2 — 3x wöch.	104 — 183	67.919,49 € — 239.024,35 €
Humanplasmatischer Faktor VIII				
	Erwachsene	20 — 40 I.E./kg KG alle 2 — 3 Tage	122 — 183	213.414,60 € — 640.243,80 €
	12 — < 18 Jahre	20 — 40 I.E./kg KG alle 2 — 3 Tage	122 — 183	152.439,00 € — 457.317,00 €
	6 — < 12 Jahre	20 — 40 I.E./kg KG alle 2 — 3 Tage	122 — 183	91.463,40 € — 274.390,20 €
	< 6 Jahre	20 — 40 I.E./kg KG alle 2 — 3 Tage	122 — 183	60.975,60 € — 137.195,10 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

Versorgungsanalysen

Seit der Markteinführung im Mai 2017 steigen die Verordnungszahlen zunächst nahezu kontinuierlich an. Im Februar 2018 gibt es einen deutlichen Verordnungseinbruch, danach steigen die Verordnungszahlen zunächst im März 2018 mit 631 DDD und einem Bruttoumsatz von rund 614.000 € auf das Maximum im betrachteten Zeitraum, das im Juni 2018 annähernd nochmals erreicht wird. Danach schwanken die Zahlen stark und nehmen tendenziell ab. Im betrachteten Zeitraum bewegen sich DDD und Bruttoumsätze nahezu parallel. Die frühe Nutzenbewertung durch den G-BA im Juli 2017, bei der kein Zusatznutzen anerkannt wurde, spiegeln sich in den Verordnungszahlen nicht wider.

Abbildung 4.16.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Lonoctocog alfa nach Monaten (2017 – 2018)



Wirkstoff und Pharmakologie

Lonoctocog alfa ist ein rekombinantes humanes Protein, dem im Vergleich zum im Körper gebildeten Faktor VIII eine Reihe von Aminosäuren vor allem im Bereich der B-Domäne entfernt wurden. Dadurch verbinden sich die ursprüngliche leichte und schwere Kette von Faktor VIII und es entsteht ein einkettiges Protein.

Lonoctocog alfa wirkt im Körper wie der aus Plasma isolierte humane Faktor VIII: Faktor VIII ist ein Cofaktor des Blutgerinnungsfaktors IXa, der im Gerinnungssystem Faktor X zu Faktor Xa aktiviert. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin, das wiederum die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen und somit die Blutstillung begünstigt (EMA, 2019).

Zulassung und Präparat

Lonoctocog alfa wurde im Januar 2017 von der Europäischen Kommission zentral zugelassen. Als neuer Wirkstoff unterliegt Lonoctocog 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 keine Erfahrungen vor, ebenso fehlen Daten zur Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit.

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 3.000 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 20 bis 50 I.E./kg KG zwei bis dreimal wöchentlich, bei Kindern unter zwölf Jahren bei 30 bis 50 I.E./kg KG mit identischen Dosierungsintervallen. 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 fast ausschließlich bei Männern. Die Prävalenz wird mit 1:5.000 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 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, multizentrischen, unkontrollierten, offenen Phase-I/III bzw. Phase-III-Studien: „Study 1001“ mit Patienten ab zwölf Jahren sowie „Study 3002“ 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.

Die 174 Teilnehmer der „Study 1001“ waren zwischen zwölf und 65 Jahre alt und waren zuvor mehr als 150 Tage mit einem Faktor-VIII-Präparat behandelt worden. Die Wirksamkeit wurde auf der Basis der Daten von 173 Teilnehmern beurteilt, da ein Patient bereits vor Verabreichung der ersten Dosis aus der Studie ausschied.

Die Patienten wurden entweder einer prophylaktischen (n = 146) oder einer *On-demand*-Behandlung (n = 27) zugeteilt, ein Therapiewechsel war nicht möglich. 13 der Patienten nahmen außerdem an einer chirurgischen Substudie teil, dabei wurden 16 größere Operationen durchgeführt.

Im Prophylaxe-Arm lag die Dosierung von Lonoctocog alfa bei 20 bis 40 I.E/kg KG alle zwei Tage oder 20 bis 50 I.E/kg KG zwei bis dreimal pro Woche. Abweichende Dosierungen und Dosierungsintervalle waren ebenfalls möglich. Im *On-demand*-Arm sowie bei der Behandlung von Durchbruchblutungen richtete sich die Dosierung nach den Dosisempfehlungen der *World Federation of Hemophilia* (WFH), individuelle Anpassungen waren möglich. In der chirurgischen Substudie wurde die Dosierung an die Art der Operation sowie die klinischen Eigenschaften des jeweiligen Patienten angepasst. Die Behandlungsdauer lag im Durchschnitt bei 8,5 Monaten und umfasste im Median 64 Behandlungstage.

Die primären Endpunkte waren die annualisierte Rate der Spontanblutungen sowie das Ausmaß der Blutungskontrolle. Das Ausmaß der Blutungskontrolle wurde auf einer vordefinierten vierstufigen Skala bewertet. Zu den sekundären Endpunk-

ten gehörten die annualisierte Rate aller Blutungen sowie die Anzahl der Injektionen für eine ausreichende Blutungskontrolle.

Im Prophylaxe-Arm lag der Median der annualisierten Rate für die Spontanblutungen bei 0, im arithmetischen Mittel bei 2,33. Bezogen auf alle Blutungen betrugen die Werte im Median 1,93, im arithmetischen Mittel 3,34. Im *On-demand*-Arm lag der Median der annualisierten Rate für die Spontanblutungen bei 11,73, im arithmetischen Mittel bei 24,84. Bezogen auf alle Blutungen betrugen die Werte im Median 19,64, im arithmetischen Mittel 31,14.

Insgesamt traten in der Studie 872 Blutungsepisoden auf, von denen 848 behandelt wurden. Davon wurde der Behandlungserfolg bei 783 als „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet. Bei 80,9 % der Blutungsepisoden reichte eine Injektion aus.

In der chirugischen Substudie wurde bei allen der 16 Operationen der Behandlungserfolg mit „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet (EMA, 2017a; Mahlangu et al., 2016).

Von den 84 Teilnehmern der „Study 3002“ waren 35 jünger als sechs Jahre und 49 zwischen sechs und zwölf Jahre alt. Sie waren zuvor mehr als 50 Tage mit einem Faktor-VIII-Präparat behandelt worden. Die Wirksamkeit wurde auf der Basis der Daten von 83 Teilnehmern beurteilt, da sich bei einem Patienten vor Verabreichung der ersten Dosis herausstellte, dass er die Einschlusskriterien nicht erfüllte (positiver Test auf Inhibitoren).

Die Patienten wurden entweder einer prophylaktischen oder einer *On-demand*-Behandlung zugeteilt, ein Therapiewechsel war nicht möglich. Bei den Kindern unter sechs Jahren erhielten alle die prophylaktische Behandlung, bei den Kindern ab sechs Jahren wurden drei dem *On-demand*-Arm zugeordnet.

Im Prophylaxe-Arm lag die Dosierung von Lonoctocog alfa bei 15 bis 50 I.E/kg KG alle zwei Tage, abweichende Dosierungen und Dosierungsintervalle waren ebenfalls möglich. Im *On-demand*-Arm sowie bei der Behandlung von Durchbruchblutungen richtete sich die Dosierung nach den Dosisempfehlungen der *World Federation of Hemophilia* (WFH), individuelle Anpassungen waren möglich. Die Behandlungsdauer lag im Durchschnitt bei sechs Monaten und umfasste im Median 52 Behandlungstage für Kinder unter sechs Jahren bzw. 59 Behandlungstage für Kinder ab sechs Jahren.

Primärer Endpunkt war das Ausmaß der Blutungskontrolle, bewertet auf einer vordefinierten vierstufigen Skala. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die

annualisierte Rate aller Blutungen sowie die Anzahl der Injektionen für eine ausreichende Blutungskontrolle.

Insgesamt traten in der Studie 389 Blutungsepisoden auf, von den 347 behandelt wurden. Davon wurde der Behandlungserfolg bei 334 als „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet. Bei 85,9 % der Blutungsepisoden reichte eine Injektion aus.

Im Prophylaxe-Arm lag der Median der annualisierten Rate für die Spontanblutungen bei 0, im arithmetischen Mittel bei 1,7. Bezogen auf alle Blutungen betrugen die Werte im Median 3,69, im arithmetischen Mittel 5,22. Im *On-demand*-Arm lag der Median der annualisierten Rate für die Spontanblutungen bei 31,76, im arithmetischen Mittel bei 24,83. Bezogen auf alle Blutungen betrugen die Werte im Median 78,56, im arithmetischen Mittel 66,77 (EMA, 2017a; Stasyshyn et al., 2017).

In den Zulassungsstudien traten bei insgesamt neun Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen auf, Inhibitor-Bildung wurde nicht beobachtet. Allerdings geht der europäische Zulassungsbericht davon aus, dass mit Lonoctocog alfa die gleichen unerwünschten Wirkungen auftreten können wie mit anderen Faktor-VIII-Präparaten. Dazu gehören neben Überempfindlichkeitsreaktionen und Inhibitor-Bildung auch Thromboembolien sowie die Entwicklung von nicht-inhibitorischen Antikörpern.

Bisher wurden keine Studien mit zuvor unbehandelten Patienten durchgeführt, deshalb fehlen auch Informationen, wie sich Lonoctocog bei dieser Patientengruppe auf die Bildung von Inhibitoren auswirkt. Weitere Erkenntnisse zum Sicherheitsprofil sollen aus einer noch bis 2025 laufenden Erweiterungsstudie sowie aus dem europäischen Pharmakovigilanzprogramm bei Hämophilie gewonnen werden (EMA, 2017a).

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, 2017b).

Leitlinienempfehlungen

Der Wirkstoff Lonacog 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 klinische Wirksamkeit rekombinanter Präparate im Wesentlichen nicht von denen der Plasmapräparate unterscheidet (BÄK, 2014). Ein europäischer Konsensus zur Hämophilie-Behandlung macht keine Angaben zur Auswahl von Faktor-VIII-Präparaten (Giangrande et al., 2017).

Die Leitlinie der *World Federation of Hemophilia* (WHF) 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 frisch gefrorenes Plasma eingesetzt werden (WFH, 2013). Nach den Empfehlungen einer australischen Leitlinie gelten jedoch rekombinante Produkte als Mittel der Wahl (AHCDO, 2016).

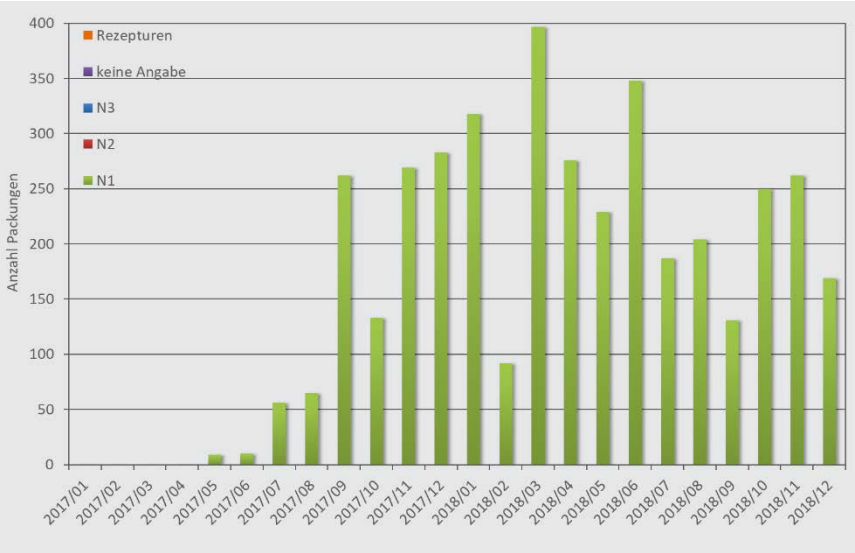
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Für die frühe Nutzenbewertung wurden rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate als zVT herangezogen. Der G-BA kam im Juli 2017 zu dem Schluss, dass der **Zusatznutzen nicht belegt** ist. Tragende Gründe waren das Fehlen von direkten Vergleichsstudien mit der zVT, auch strebte der pU keinen indirekten Vergleich an. Damit fehlen relevante Daten für die Bewertung des Zusatznutzens (GBA, 2017). Mit dieser Einschätzung folgte der G-BA dem Gutachten des IQWiG.

Versorgungsanalysen

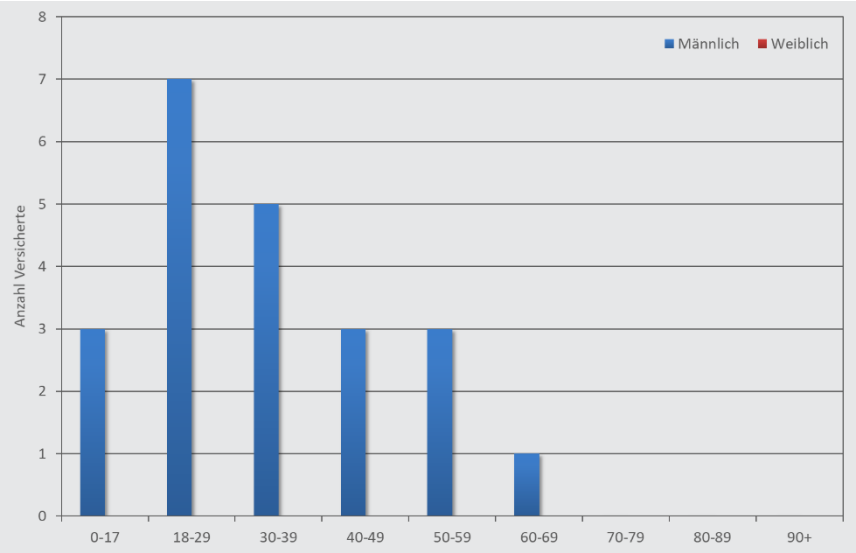
Lonoctocog alfa wurde in dem erfassten Zeitraum in der einzig verfügbaren Packungsgröße N1 verordnet. Auf Mai und Juli 2017 mit zunächst wenigen Packungen folgte ein Anstieg der Anzahl der Packung im September 2017 auf über 250. Im März wurde mit knapp 400 Packungen der Höchststand erreicht. Danach schwankt die Anzahl der verordneten Packungen stark.

Abbildung 4.16.2: Verordnete Packungen Lonoctocog alfa je Monat nach Packungsgrößen (2017 – 2018)



Entsprechend des Krankheitsbildes wurde Lonoctocog alfa nur männlichen Versicherten verordnet. Die Mehrheit der Versicherten, die mindestens eine Verordnung bekommen haben, wird der Altersgruppe 18 bis 29 Jahren zugeordnet. Danach folgt die Altergruppe 30 bis 39 Jahre.

Abbildung 4.16.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Lonoctocog alfa nach Alter und Geschlecht (2018)



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:25.05.2020.

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: 25.05.2020.

EMA – European Medicines Agency (2017a). EPAR (Public Assessment Report) Afstyla. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/afstyla, letzter Zugriff: 25.05.2020.

EMA – European Medicines Agency (2017b). Factor VIII. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/factor-viii, letzter Zugriff: 25.05.2020.

EMA – European Medicines Agency (2019). Fachinformation Afstyla Stand der Information Mai: 2019.

Fricke U., Hein L., Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) (2018). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer: 53-148.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lonoctocog alfa. https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/277/, letzter Zugriff: 25.05.2020.

Giangrande PLF, Peyvandi F, O'Mahony B, Behr-Gross M E, Hilger A, Schramm W et al. (2017). Kreuth IV: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. Haemophilia 23(3): 370–375.

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: 26.05.2020.

Mahlangu J, Kuliczkowski K, Karim FA, Stasyshyn O, Kosinova MV, Lepatan LM et al. (2016). Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. Blood 128(5): 630–637.

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 (2019). Lonoctocog alfa|Afstyla|16|2017. https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/lonoctocog-alfaafstylar162017/, letzter Zugriff: 26.05.2020.

Stasyshyn O, Djambas Khayat C, Iosava G, Ong J, Abdul Karim F, Fischer K et al. (2017). Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial. J Thromb Haemost 15(4): 636–644.

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: 25.05.2020.

4.17 Meningokokken-B-Impfstoff

Handelsname: Trumenba®	**Pharmazeutischer Unternehmer:**
Indikation: aktive Immunisierung gegen Meningokokken B	**Pfizer**
ATC-Code: J07AH09	**Markteinführung: Mai 2017**
Darreichungsform: Injektionssuspension	**DDD: 1 DE P 0,12 mg** ▼

Bewertung

Trumenba® ist ein rekombinanter, adsorbierter, bivalenter Impfstoff gegen invasive Meningokokken-B(Men-B)-Erkrankungen, die durch die gramnegativen Bakterien Neisseria meningitidis der Gruppe B verursacht werden. Der Impfstoff wirkt über zwei rekombinant hergestellte Lipoproteine (Bivalent rLP2086). Dabei handelt es sich um Faktor H-bindende Proteine (*factor H-binding protein*, fHbp) der Neisseria meningitidis Unterfamilien A (das dem anderen Impfstoff gegen MenB, dem tetravalenten Bexsero®, fehlt) und B, die an Aluminiumphosphat adsorbiert werden. Beide Lipoproteine werden auf der Oberfläche von Escherichia coli Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt (RKI, 2014; DAKJ e.V., 2019).

Meningokokken werden durch Tröpfcheninfektion übertragen. N. meningitis, das eine hohe genetische Varianz besitzt, ist Bestandteil der normalen menschlichen Flora des Nasopharynx bei 10 % der Bevölkerung, die nur in Ausnahmefällen zu invasiver Meningokokken-B-Erkrankung führen. Eine solche Besiedlung kann bakterizide Antikörper hervorrufen und so vor der invasiven Erkrankung schützen, auch eine erneute Besiedlung mit dem gleichen molekulargenetischen Feintyp kann verhindert werden. Schädigungen der Schleimhäute erhöhen das Risiko einer invasiven Erkrankung, z. B. durch Rauchen. Außerdem sind Menschen mit Immundefekten, insbesondere Komplementdefekten oder Asplenie gefährdet (DAKJ, 2019). Knapp 70 % aller Meningokokken-Erkrankungen in Deutschland werden durch Gruppe B ausgelöst, gefolgt von den Gruppen Y und C. Die Symptome einer invasiven Meningokokken-B-Erkrankung äußern sich meist als Meningitis und/oder als Sepsis mit einer durchschnittlichen Letalität von 8 %. Der Tod kann innerhalb weniger Stunden eintreten. Wurde die Erkrankung überlebt, kommt es bei 10 % der Fälle zu Komplikationen wie Hörverlust, neurologischen Schäden oder Amputationen z. B. von Fingern, Zehen, aber auch Armen und Beinen. Die Inzidenz zeigt in Deutschland seit Jahren rückläufige Tendenzen. Das höchste Erkrankungsrisiko haben Säuglinge (mit einer Erkrankungsrate von 5/100.000), Kleinkinder sowie Jugendliche und junge Erwachsene. Insgesamt sind 2,7/1 Mio. Einwohner im Jahr betroffen (RKI, 2018 und 2020).

Trumenba® wurde im Mai 2017 von der Europäischen Kommission bei Kindern ab 10 Jahren zugelassen und liegt seit August desselben Jahres als Injektionssuspension oder Fertigspritze vor. Es wird intramuskulär vorzugsweise in den Deltamuskel des Oberarms injiziert (Fachinformation Trumenba®, 2018). In den Vereinigten Staaten wurde Trumenba® als erstes Mittel gegen invasive Meningokokken-B-Erkrankung als *breakthrough therapy designation* kategorisiert und entwickelt (FDA, 2018).

Trumenba® kann im Zwei- oder Drei-Dosen-Impfschema verabreicht werden. Die zweite Impfung erfolgt im Zwei-Dosen-Schema sechs Monate nach der ersten Impfung. Die drei Dosen werden verteilt auf Monat 0, 2 und 6. Bisher liegen für die Gleichwertigkeit des Zwei-Dosen-Impfschemas keine Nachweise vor. Notwendigkeit und der Zeitpunkt für Auffrischimpfungen sind noch nicht festgelegt. Bei fortbestehendem Risiko für eine invasive Men-B-Erkrankung sollte die Auffrischimpfung aber in Betracht gezogen werden.

Die Zulassung von Trumenba® (MenB-fHbP) beruht auf zwei herstellergesponserten Phase-III-Studien, in denen die Immunogenität der Vakzine *in vitro* mit einem Serum-Bakterizidie-Test (*human Serum Bactericidal Assay,* hSBA) unter Verwendung von humanem Komplement für Meningokokken der Serogruppe B gemessen wird (Ostergaard et al., 2017). Zur klinischen Wirksamkeit liegen keine Studien vor (a-t, 2017).

In der multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten, beobachterblinden Studie B1971009 an insgesamt 3.596 gesunden weiblichen und männlichen Kindern und Jugendlichen von 10 bis 18 Jahren erhielten die Prüfgruppen eine von drei Chargen (Gruppen 1, 2 und 3) von Trumenba® oder als Verumkontrolle Hepatitis A-Virus (HAV) und Kochsalzlösung in jeweils drei Dosierungen in Monat 0, 2 und 6. In der multizentrischen, 3:1-randomisierten, placebokontrollierten, beobachterblinden Studie B1971016 erhielten etwa 3.304 junge Erwachsene (gesunde Männer und Frauen) im Alter von 18 bis 25 Jahre entweder Trumenba® (n = 2.480) oder Kochsalzlösung (n = 824) in den Monaten 0, 2 und 6 (Ostergaard et al., 2017). Das Serum wurde jeweils etwa einen Monat nach der letzten Impfung entnommen.

„Die Wirksamkeit wurde durch einen mindestens vierfachen Anstieg der bakteriziden Antikörpertiter von vier Hauptstämmen der Serogruppe B gemessen.“ (Fricke et al., 2018, S. 87). Gegen die vier wichtigsten Stämme zeigten bei der aktiv kontrollierten Studie 84 % die festgelegten Titer, gegen HAV und Kochsalzlösung waren es 3 %. Die placebokontrollierte Studie ergab für den Impfstoff 85 % der geforderten Titer vs. 8 % bei der Placebogruppe. Weiter wurden zehn sekundäre Stäm-

me ausgewertet, sodass gegen 77 % der europäischen MenB-Stämme eine Immunantwort gefunden werden konnte (Ostergaard et al., 2017).

Die STIKO empfiehlt seit August 2015 eine Meningokokken B-Impfung für Menschen, die ein erhöhtes Risiko für eine invasive Men-B-Erkrankung haben. Dies können z. B. Menschen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz (Hypogammaglobulinämie, Asplenie u. a.) bzw. -suppression mit T- und/oder B-zellulärer Restfunktion sein. Eine Empfehlung als Standardimpfung wurde noch nicht ausgesprochen, da wichtige Daten, wie z. B. Impfeffektivität nach abgeschlossener Grundimmunisierung, die Charakterisierung der MenB-Stämme, die trotz Impfung eine invasive Erkrankung verursachen, sowie Daten zur Schutzdauer fehlen. Außerdem gilt die MenB-Krankheitslast in Deutschland als zu niedrig, um die Kosten und Risiken durch die Impfung hinzunehmen. Zur Persistenz der Immunisierung wurde weiterhin eine offene Folgestudie durchgeführt, in der vier Jahre nach der Impfung mit zwei oder drei Dosen MenB-fHbp durch die einzelne Gabe von Trumenba® eine Auffrischung der Immunität gemessen wurde (Fachinformation Trumenba®, 2018). In Ländern mit höherer Inzidenz der invasiven Meningokokken-B-Erkrankung wird die Impfung oder ihre Auffrischung bei epidemischem Auftreten für sinnvoll gehalten (z. B. CDC, 2019).

Um einen Herdenschutz zu erreichen, müsste eine Neubesiedelung durch die virulenten Stämme von MenB verhindert werden, bislang gibt es aber keinen Nachweis dafür. Die Geimpften sind weiterhin Träger von N. meningitis (Soeters et al., 2017).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
weitere Therapieoption	keine NBW durch G-BA vorgesehen, STIKO-Empfehlung für Risikogruppen, anderer Bereich der Antigen-Zusammensetzung	2-Dosen-Impfschema (wie von Bexsero®) bei Trumenba® nicht ausreichend etabliert, 3-Dosen Impfschema daher teurer als das etablierte 2-Dosen-Impfschema von Bexsero®

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	...der größere Erprobungsgrad [spricht] derzeit für Bexsero®	–	–	–

Kosten

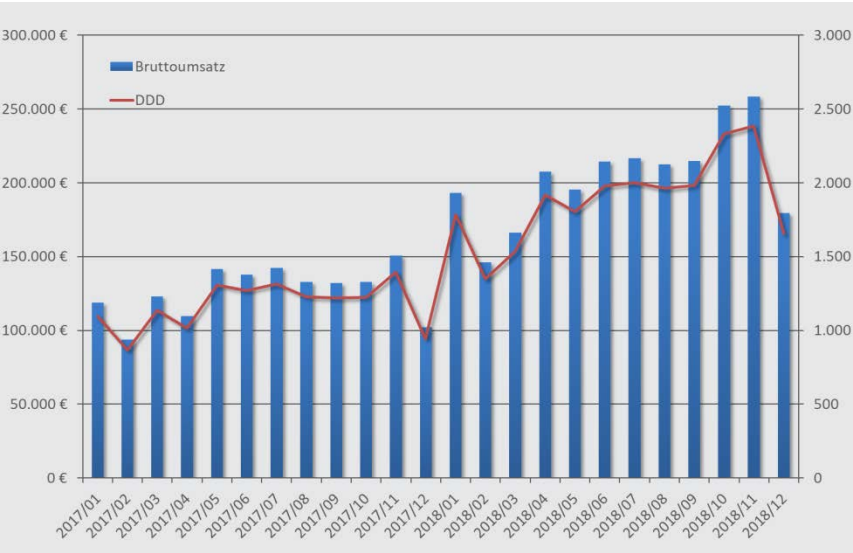
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Jahrestherapiekosten
zu bewertender Impfstoff		
Trumenba®	**2 (3) Dosen innerhalb 1 Jahres**	**216,80 €** **(325,20 €)**
weiterer Impfstoff		
Bexsero®		
Säuglinge Alter 2 – 3 Monate	3 Dosen innerhalb 1 Jahres	325,20 €
ab 4 Monaten	2 Dosen innerhalb 1 Jahres	216,80 €

* Preise gemäß Empfehlungen für die Impfhäufigkeit, je nach KV-Regelung Abrechnung über Sprechstundenbedarf (Zehnerpackung) möglich, Stand Lauer 01.01.2020.

Versorgungsanalysen

Die Impfungen mit Trumenba® erreichen nach rund 1.000 DDD Anfang 2017 mit Umsätzen von ca. 120.000 € im November 2017 150.000 €. Die Verordnungen steigen dann bis zum Ende 2018 weiter auf ca. 2.400 DDD monatlich, mit Einbrüchen jeweils im Dezember in jedem Jahr. Der höchste Bruttoumsatz stellt sich mit annähernd 260.000 € im November 2018 dar. Der regelmäßige Anstieg aller Meningokokken-Infektionen im ersten Quartal (2018: 40 % aller gemeldeten Men-Infektionen (RKI, 2019)) lässt sich aus den verordneten DDD nicht eindeutig ablesen.

Abbildung 4.17.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Meningokokken-B-Impfstoff nach Monaten (2017 – 2018)



Wirkstoff und Pharmakologie

Die bivalente Vakzine Trumenba® ist aus zwei an Lipide gekoppelten, rekombinanten fHb Proteinen von N. meningitis zusammengesetzt, an Aluminiumphosphat adsorbiert. Die fHbp-Varianten in Trumenba® stammen aus den Subfamilien A05 und B01, die anhand ihrer Aminosäuresequenz klassifiziert wurden. Die Exprimierung von fHbp ist auf den häufigsten pathogenen Meningokokkenisolaten zu finden (a-t, 2017).

Trumenba kann zusammen mit einem der folgenden Impfstoffe verabreicht werden: Tetanus, Diphtherie, (adsorbierter) Impfstoff gegen azellulären Keuchhusten, inaktivierter Poliovirus-Impfstoff, vierwertiger Impfstoff gegen humanes Papillomavirus und Meningokokken-Serogruppen A, C, W, Y Konjugatimpfstoff. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit anderen Impfstoffen muss Trumenba an einer separaten Injektionsstelle verabreicht werden. Trumenba sollte nicht mit anderen Impfstoffen in derselben Spritze gemischt werden (Pfizer, 2020).

Zulassung und Präparat

Trumenba® war das erste Mittel, das im Jahr 2014 in den Vereinigten Staaten zur aktiven Immunisierung gegen invasive Meningokokken-B-Erkrankung zugelassen

wurde (FDA, 2014 und 2018). Der andere in Europa schon zugelassene MenB-Impfstoff Bexsero® war bei einem Ausbruch einer Meningokokken-Infektion u. a. an der Princeton-Universität als Notfall-Import eingesetzt worden (apotheke adhoc, 2013) und wurde in den Vereinigten Staaten erst 2015 zugelassen. In Europa war das viervalente Bexsero® aber 2013 als erstes Mittel zugelassen worden. Trumenba® stellt in der zeitlichen Reihenfolge der europäischen Zulassung 2017 (EMA, 2017) nur eine „weitere Therapieoption" dar. Die Zulassung gilt erst ab dem zehnten Lebensjahr.

Für die Zulassung wurden statt klinischer Effektivitätsstudien Studien herangezogen, die In-vitro-Testsysteme als Surrogatparameter einsetzten.

Informationen zum Indikationsgebiet

Eine Erkrankung mit Meningokokken kann eine Menigitis hervorrufen oder eine Sepsis. Komplikationen kommen bei 10 bis 20 % der Überlebenden vor, sie äußern sich z. B. als Hörverlust, Verlust (Amputation) von Gliedmaßen, Hirn- und Nierenschaden, Schädigungen des ZNS oder als schwere Narben von Hauttransplantationen. Bei den Amputationen handelt es sich meist um Amputationen der Finger und Zehen, aber auch von ganzen Gliedmaßen (CDC, 2019). 58 % der MenB-Erkrankungen sind durch ein septisches Krankheitsbild gekennzeichnet, 42 % durch eine isolierte Meningitis (RKI, 2018).

Auf B-Meningokokken gehen in Deutschland gut zwei Drittel der invasiven Meningokokken-Erkrankungen (IME) zurück. Ihre Zahl wird allerdings seit Jahren deutlich geringer. Von IME durch Meningokokken der Serogruppe B sind 0,27 von 100.000 Einwohnern im Jahr betroffen. 9 % bis 10 % der B-Meningokokken-Erkrankungen in Deutschland verlaufen tödlich (a-t, 2017; Fricke et al., 2018).

Die Inzidenz für IME in Deutschland liegt im Vergleich mit europäischen Staaten im unteren Mittelfeld (RKI, 2018).

Meningokokken werden durch Tröpfchen übertragen. Die Inkubationsdauer beträgt zwischen drei und vier Tagen, eine Übertragung ist auch durch Infizierte ohne erkennbare Symptome möglich (Fricke et al., 2018). Es gibt zusätzlich Hinweise, dass Meningokokken sexuell übertragbar sind. So ist das Auftreten solcher Fälle bereits in Frankreich, Spanien und Deutschland beschrieben (Ehl et al., 2018).

In Tabelle 4.10.1 ist die abnehmende Krankheitslast der MenB-Erkrankung in Deutschland abzulesen, mit den beiden Krankheitsgipfeln in den Altersgruppen unter vier Jahren und zwischen 15 und 24 Jahren.

Tabelle 4.10.1: Anzahl der Meningokokken-Erkrankungen der Serogruppe B nach Altersgruppen und Meldejahren (2017-2019)

Altersgruppe	2017	2018	2019
0-4	48	52	46
5-9	6	10	8
10-14	3	6	3
15-24	33	28	24
25-49	18	17	21
50+	30	26	30
Gesamt	138	139	132

Quelle: RKI, 2020

Meningokokken-Meningitis und -Sepsis zählen zu den meldepflichtigen Erkrankungen. Der direkte Nachweis des Krankheitserregers N. meningitidis aus Liquor, Blut, hämorrhagischen Hautinfiltraten oder anderen normalerweise sterilen Substraten ist muss unter Nennung des Namens des Erkrankten an das zuständige Gesundheitsamt gemeldet werden.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

„Studien zur klinischen Wirksamkeit liegen nicht vor.“(a-t, 2017, S. 89). Bei einer Krankheit mit einer so niedrigen Prävalenz wie der MenB-Erkrankung gilt eine randomisierte, kontrollierte Studie als nicht durchführbar, als Aussage über den Impfschutz wird hier der Nachweis von Antikörpern untersucht.

Zur Zulassung von Trumenba® wurden zwei randomisierte, kontrollierte, beobachterblinde, multizentrische Phase III-Studien herangezogen, mit Populationen von 3.596 10- bis 18-Jährigen und 3.304 18- bis 25-Jährigen. In diesen wurde die Immunogenität der Vakzine *in vitro* mit einem Serum-Bakterizidie-Test unter Verwendung von humanem Komplement (hSBA) für Meningokokken der Serogruppe B gemessen (Ostergaard et al., 2017). Die Studie B1971009 war aktiv kontrolliert, die Prüfgruppen erhielten eine von drei Chargen Trumenba® oder als Verumkontrolle den Impfstoff gegen Hepatitis A-Virus (HAV) in jeweils drei Dosierungen in Monat 0, 2 und 6 (Shirley & Taha, 2018). Die Studie B1971016 war in verschiedenen Chargen MenB FHbP 3:1-randomisiert und placebo-kontrolliert. Die Prüfgruppen erhielten entweder Trumenba® (n = 2471) oder Kochsalzlösung (n = 822) in den Monaten 0, 2 und 6 (Ostergaard et al., 2017). Das Serum wurde jeweils einen Monat nach der dritten Impfung entnommen. Für beide Studien waren u. a. als co-primäre Immunogenitäts-Endpunkte festgelegt a) der Anteil der Teilnehmer mit

mindestens vierfachem Anstieg der vier Hauptstämme von Serogruppe B in den bakteriziden Antikörpertiter und b) der Anteil der Testpersonen mit einer zusammengesetzten *Response* (definiert als ein hSBA Titer über der unteren Nachweisgrenze für alle vier primären Teststämme) (Shirley & Taha, 2018). Die Ergebnisse zeigen für den letzten Endpunkt bei beiden Studien eine ausreichende Immunantwort, für die meisten MenB-Stämme findet sich eine Immunantwort von über 70 %. Bezüglich des ersten Endpunktes zeigt sich die Serokonversionsrate für die drei Dosen bei für die Studie B1971009 bei 84 % unter Trumenba® vs. 3 % in den Placebo- und HAV-Gruppen, in der Studie B1971016 waren es 85 % vs. 8 % in der Placebo-Gruppe (78,8 % bis 90,2 % der Teilnehmer hatten in der ersten Studie einen mindestens vierfachen Titeranstieg und 78,9 % bis 89,7 % in der zweiten Studie).

Bei einer Phase I/II, randomisierten, multizentrischen, in Phase I einfachblind angelegten Studie an Säuglingen führten die beiden geprüften Dosierungen von 20 und 60 µg Trumenba® zu hohen Fieberraten von 64 % und 90 % der Teilnehmer und zum Abbruch der Studie. Daraus wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass die geprüften Zusammensetzungen des bivalenten MenB-Fhbp-Impfstoffes nicht für Säuglinge geeignet sind (Marinon-Torres, 2014).

Daten zur Persistenz der Immunantwort sind bis dato nicht aussagekräftig (DAKJ, 2019), eine Auffrischungsimpfung ist bei fortbestehendem Risiko zu erwägen (Fricke et al., 2018).

Die Impfung ruft häufig Fieber, sehr häufig Schmerzen an der Einstichstelle, Kopfschmerzen, Myalgie, Athralgie, Müdigkeit, Übelkeit und Schüttelfrost hervor (DAKJ, 2019).

Empfehlungen der STIKO

Bei Risikogruppen für IME wird seit August 2015 eine Meningokokken B-Impfung von der STIKO empfohlen (RKI, 2018). Dies betrifft Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz oder -suppression mit T- und/oder B-zellularer Restfunktion, v. a. Komplement-/Properdindefekte, unter Eculizumab-Therapie, mit Hypogammaglobulinamie und anatomischer oder funktioneller Asplenie (u. a. Sichelzellanämie), Laborpersonal, das dem Risiko eines N. meningitishaltigen Aerosols ausgesetzt ist und die Haushaltskontakte von Patienten mit IME (RKI, 2018) „sowie bei gehäuftem Auftreten oder Ausbrüchen auf Empfehlung der Gesundheitsbehörden“ (STIKO, 2019, S. 315). In den USA empfiehlt die *CDC (Centers for Disease Control and Prevention*) im Jahr 2019 präventiv eine Impfung für Menschen, in deren Gemeinde akut die invasive Meningitis ausgebrochen ist, wie es an den Universitäten der sogenannten Ivy-League wiederholt geschehen war. Auch

für Reisen in Länder mit endemischem bzw. hyperendemischem Vorkommen wird eine Impfung empfohlen, v. a. bei einer vorliegenden Impfempfehlung in diesen Ländern (STIKO, 2019).

Zusätzlich zu den Empfehlungen der STIKO zu einer MenB-Impfung wurden Anwendungshinweise „als Hilfestellung für die Ärztinnen und Ärzte zu Impfungen bei Patientinnen und Patienten mit Immundefizienz“ veröffentlicht (Ehl et al., 2018). Für HIV-Infizierte Personen gibt es ein erhöhtes Risiko für IME, besonders bei Männern, die Sex mit Männern haben. HIV-Infizierte hatten in den USA, verglichen mit der Allgemeinbevölkerung, ein 10faches Risiko einer IME, schwerere Verläufe und eine höhere Letalität. Auch wenn keine Immunogenitätsdaten für die Meningokokken-Impfungen vorliegen, sollte nach den STIKO-Empfehlungen bei HIV-Patienten eine Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe B durchgeführt werden (Ehl et al., 2018).

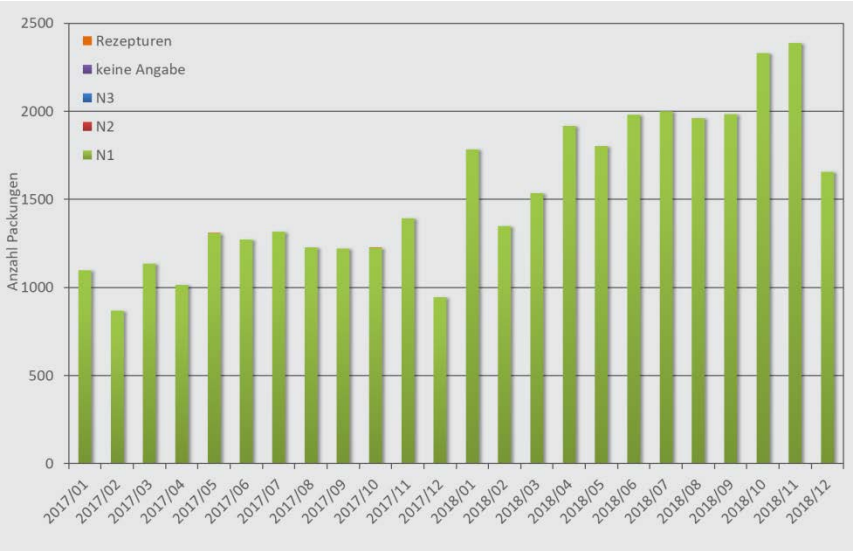
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Impfstoffe werden nicht durch den G-BA bewertet, eine Nutzenbewertung liegt nicht vor.

Versorgungsanalysen

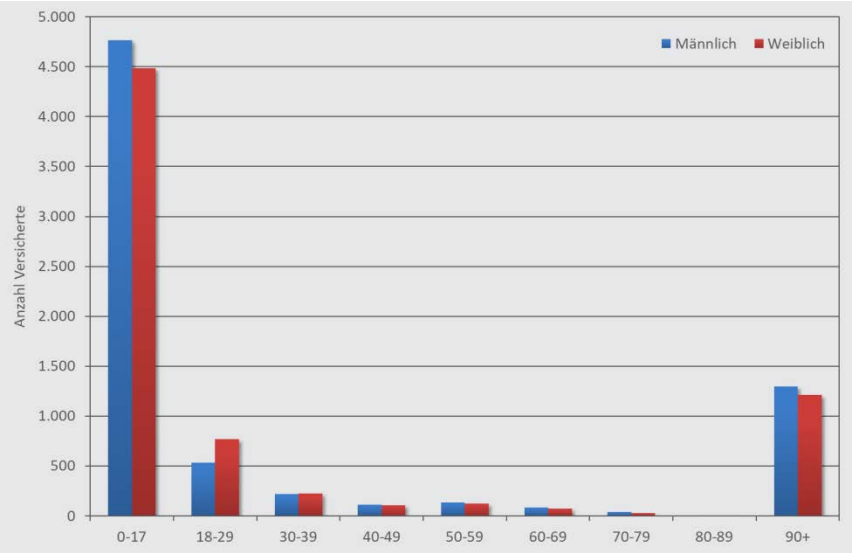
Vom Januar 2017 bis Dezember 2018 wurden den Versicherten der TK Packungen der Größe N1 verordnet. Der Packungsinhalt entspricht als Impfstoff einer Einzeldosis der dafür festgelegten Standard-DDD, der Verordnungsverlauf ist also mit Abbildung 4.17.1 identisch.

Abbildung 4.17.2: Anzahl verordneter Packungen von bivalentem Meningokokkenimpfstoff je Monat nach Packungsgrößen (2017 – 2018)



Die weitaus größten Verordnungszahlen finden sich erwartungsgemäß in der Altersgruppe 0 bis 17 Jahre. Da Trumenba® erst ab einem Alter von zehn Jahren zugelassen ist, ist die betroffene Altersgruppe dementsprechend kleiner, die Zahlen beziehen sich auf die Jahre zwischen 10 und 17 Jahren. In dieser Gruppe wird der Impfstoff häufiger an Jungen als an Mädchen verabreicht (4764 zu 4482 Impfdosen). Diese Geschlechterverteilung ist für alle Alterstufen zu beobachten, außer für die zwischen 18 und 39 Jahren. Im Alter zwischen 19 und 29 Jahren und über 90 Jahre gibt es auch noch nennenswerte Zahlen für die Impfungen mit Trumenba®.

Abbildung 4.17.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung von bivalentem Meningokokkenimpfstoff nach Alter und Geschlecht (2018)



Quellen

a-t – arzneitelegramm (2017). Neu auf dem Markt: Meningokokken-B-Vakzine Trumenba. a-t 48: 89-91.

Apotheke adhoc (2013). Meningokokken-Impfstoff Bexsero: Notlieferung für Unis. https://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/panorama/meningokokken-impfstoff-novartis-versorgt-princeton-studenten/, , letzter Zugriff: 14.06.2020.

CDC – Centers for Disease Control and Prevention (2019). Vaccine Information Statements (VISs). Meningococcal B Vaccine (Interim) . Stand der Information: August 2019. https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/mening-serogroup.pdf, letzter Zugriff: 14.06.2020.

DAKJ – Deutsche Akademie für Kinder und Jugendmedizin e.V. (2019). Impfprophylaxe invasiver Erkrankungen mit Meningokokken der Serogruppe B. Stellungnahme der Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen. Aktualisierung vom 24. Januar 2019. Monatsschr Kinderheilkd 167 (8):711-720.

EMA – European Medicines Agency (2017). EPAR Assessment report Trumenba.

https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/trumenba-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 14.06.2020.

Fachinformation Trumenba® (2018). Fachinformation Trumenba® Injektionssuspension in einer Fertigspritze. Stand der Information: November 2018.

FDA – US Food and Drug Administration (2014). First vaccine approved by FDA to prevent serogroup B Meningococcal disease. FDA News Release. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/first-vaccine-approved-fda-prevent-serogroup-b-meningococcal-disease, letzter Zugriff: 09.09.2020.

FDA – US Food and Drug Administration (2018). Trumenba (Serogroup B Meningococcal Vaccine). Questions and Answers. https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/trumenba-serogroup-b-meningococcal-vaccine-questions-and-answers, letzter Zugriff: 14.06.2020.

Fricke U., Hein L., Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) (2018). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer: 53-148.

Ehl S, Bogdan C, Niehues T, Burchard G, Baumann U, Hecht J et al. (2018). Impfen bei Immundefizienz. Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (II) Impfen bei 1. Primären Immundefekterkrankungen und 2. HIV-Infektion. Bundesgesundheitsbl 61: 1034-1051.

Lauer-Fischer (2020). WebApo. Trumenba®. Preise und Packungsgrößen, letzter Zugriff: 01.01.2020.

Martinon-Torres F, Gimenez-Sanchez F, Bernaola-Iturbe E, Diez-Domingo J, Jiang Q, Perez JL (2014). A randomized, phase 1/2 trial of the safety, tolerability, and immunogenicity of bivalent rLP2086 meningococcal B vaccine in healthy infants. Vaccine 32(40): 5206-5211.

Pfizer Ltd. (2020). Trumenba. Summary of Product Characteristics. https://www.medicines.org.uk/emc/product/2670/smpc/print, letzter Zugriff: 09.09.2020.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2018). STIKO: Meningokokken-B-Impfung wird kein Standard. www.pharmazeutische-zeitung.de/2018-01/stiko-meningokokken-b-impfung-wird-kein-standard/, letzter Zugriff: 14.06.2020.

RKI – Robert Koch-Institut (2018). Epidemiologisches Bulletin 1 (3): 35-44.

RKI – Robert Koch-Institut (2019). Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018. Berlin, im Eigenverlag. https://www.rki.de/jahrbuch, letzter Zugriff: 20.01.2020.

RKI – Robert Koch-Institut (2020). SurvStat@RKI 2.0. Abfrage Meningokokken, invasive Erkrankung. NEI / Serogruppe B nach Altersgruppierung und Meldejahr. https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx, letzter Zugriff: 20.01.2020.

Shirley M, Taha MK (2018). MenB-FHbp Meningococcal Group B Vaccine (Trumenba®). A Review in Active Immunization in Individuals Aged ≥10 Years. Drugs 78:257-268.

Soeters HM, Whaley M, Alexander-Scott N, Kanadanian KV, Mac Neil JR, Martin SW et al. (2017).Meningococcal Carriage Evaluation in Response to a Serogroup B Meningococcal Disease Outbreak and Mass Vaccination Campaign at a College-Rhode Island, 2015-2016. Clin Infect Dis 64(8):1115-1122.

STIKO – Ständige Impfkommission (2019). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. Epid Bull (34): 313-364.

Vesikari T, Østergaard L, Diez-Domingo J, Wysocki J, Flodmark C E, Beeslaar J et al. (2016). Meningococcal Serogroup B Bivalent rLP2086 Vaccine Elicits Broad and Robust Serum Bactericidal Responses in Healthy Adolescents. J Ped Infect Dis Soc 5(2): 152-160.

4.18 Midostaurin

Handelsname: Rydapt®	**Pharmazeutischer Unternehmer: Novartis**
Indikation: Akute myeloische Leukämie, systemische Mastozytose	
ATC-Code: L01XE39	**Markteinführung: Oktober 2017**
Darreichungsform: Weichkapseln	**DDD: 0,15 g** **O, ▼**

Bewertung

Midostaurin hemmt mehrere Rezeptor-Tyrosinkinasen, darunter FLT3 (*Fms-like tyrosine kinase 3*) und KIT. Die Kinase FLT3 spielt eine wichtige Rolle bei der Bildung von Blutzellen. Normalerweise findet sie sich auf hämatopoetischen Stammzellen und verschwindet im Laufe der Zelldifferenzierung. Durch Mutationen im FLT3-Gen bleibt FLT3 jedoch dauerhaft bestehen und führt zur Proliferation und zum Überleben leukämischer Blasten. Die Kinase KIT wird vor allem von Mastzellen, hämatopoetischen Stammzellen, Keimzellen, Melanozyten und den Cajal-Zellen im Gastrointestinaltrakt exprimiert. Normalerweise wird sie nur durch ihren Liganden, den Stammzellfaktor, aktiviert. Durch Mutationen im KIT-Gen entsteht allerdings eine dauerhaft aktive KIT. Solche Mutationen werden als entscheidender Faktor für die Entstehung und Progression der systemischen Mastozytose betrachtet (CHMP, 2017). Zusätzlich hemmt Midostaurin noch weitere Rezeptor-Tyrosinkinasen wie PDGFR2 (*Platelet-Derived Growth Factor Receptor 2*) und VEGFR2 (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2*) sowie die Proteinkinase C. Midostaurin unterbindet somit die Signalfunktion der zugehörigen Wachstumsfaktoren, was zu einem Wachstumsstillstand der betreffenden Zellen führt (Fachinformation Rydapt®, 2018).

Midostaurin wurde im September 2017 nach einem positiven Votum des CHMP zentral durch die EC zugelassen. Das Arzneimittel ist zum einen indiziert bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen. Dabei erfolgt zur Induktion die Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin, zur Konsolidierung die Kombination mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin und zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission eine Midostaurin-Monotherapie. Zum anderen ist Midostaurin als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) indiziert. Die Markteinführung erfolgte im Oktober 2017 unter dem Namen Rydapt® in Form einer Weichkapsel mit 25 mg Midostaurin. Für die beiden Anwendungsgebiete gelten unterschiedliche Dosierungsempfehlungen.

Bei AML beträgt die Dosis zweimal täglich 50 mg. Zur Induktions- und Konsolidierungstherapie wird Midostaurin an den Tagen 8 bis 21 der Chemotherapiezyklen eingenommen. Patienten in kompletter Remission erhalten es jeden Tag, bis entweder ein Rezidiv eintritt oder die maximale Dauer von zwölf Zyklen à 28 Tage erreicht ist. Für die zugelassenen Formen der systemischen Mastozytose (ASM, SM-AHN und MCL) beträgt die empfohlene Anfangsdosis zweimal täglich 100 mg. Die Therapie erfolgt so lange, wie ein klinischer Nutzen erkennbar ist oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt. Die Weichkapseln sollten in einem Abstand von ungefähr zwölf Stunden mit Nahrung eingenommen werden (Fachinformation Rydapt®, 2018).

Midostaurin wurde auf Basis der pivotalen RATIFY-Studie bei AML zugelassen. Die multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie (Sponsoren: National Cancer Institute und Novartis, NCT00651261) schloss 717 Patienten mit neu diagnostizierter AML mit FTL3-Mutation ein. Davon wurden 360 Patienten in den Midostaurin-Arm randomisiert und 357 in den Placebo-Arm, wobei fünf Patienten keine erste Dosis Midostaurin erhielten und drei Patienten keine erste Dosis Placebo. Auffällig ist, dass in der Placebogruppe mehr Frauen waren als in der Midostaurin-Gruppe (59,4 % versus 51,7 %, p = 0,04). Die Teilnehmer erhielten die Studienmedikation zusätzlich zu einer Standard-Chemotherapie. Während der Induktionsphase bestand die Therapie aus Daunorubicin (60 mg/m^2 KOF an den Tagen 1 bis 3) und Cytarabin (200 mg/m^2 KOF an den Tagen 1 bis 7) plus Midostaurin oder Placebo in einer Dosierung von zweimal täglich 50 mg an den Tagen 8 bis 21. An diesen 21-tägigen Zyklus konnte ein zweiter, identischer Zyklus angeschlossen werden. Patienten in kompletter Remission erhielten eine Konsolidierungstherapie, welche aus vier 28-Tage-Zyklen bestand. Dabei wurde ein Hochdosis-Cytarabin-Schema (3 g/m^2 KOF im Abstand von zwölf Stunden an den Tagen 1, 3 und 5) verwendet. Die Studienmedikation wurde analog zur Induktionsphase jeweils an den Tagen 8 bis 21 verabreicht. Für Patienten, die bis zum Abschluss der Konsolidierungsphase in Remission blieben, begann eine Erhaltungsphase, in der sie über zwölf 28-Tage-Zyklen hinweg zweimal täglich Midostaurin oder Placebo erhielten. Zu einer möglichen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) gab es keine Vorgaben. Ob diese durchgeführt wurde, lag im Ermessen des Arztes.

Primärer Endpunkt der RATIFY-Studie war das Gesamtüberleben, welches unter Midostaurin 74,7 Monate (95 % KI [31,5; nicht bestimmbar]) betrug und unter Placebo 25,6 Monate (95 % KI [18,6; 42,9], p = 0,009). Das Sterberisiko war dementsprechend unter Midostaurin um 22 % geringer (HR = 0,78; 95 % KI [0,63; 0,96], p = 0,009). Für Frauen ergab sich jedoch gemäß Subgruppenanalyse kein Unterschied beim Gesamtüberleben (HR = 1,00; 95 % KI [0,75; 1,33], p = 0,99). Zudem

wurde die 4-Jahres-Überlebensrate ermittelt, welche jedoch kein vordefinierter Endpunkt war. Sie betrug 51,4 % (95 % KI [0,46; 0,56]) in der Midostaurin-Gruppe und 44,3 % (95 % KI [0,39; 0,50]) in der Placebogruppe. Die im Dossier zur Nutzenbewertung zusätzlich angegebene 5-Jahres-Überlebensrate war nahezu gleich. Als einer der sekundären Endpunkte wurde das krankheitsfreie Überleben untersucht. Dieses war definiert als die Zeit von einer kompletten Remission, welche innerhalb von 60 Tagen nach Randomisierung eingetreten sein musste, bis zum Rückfall oder Tod jeglicher Ursache. Da nach dem Erreichen einer kompletten Remission keine erneute Randomisierung der Patienten für die Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie erfolgte, ist dieser Endpunkt nur bedingt aussagekräftig. Das mittlere krankheitsfreie Überleben betrug 26,7 Monate (95 % KI [19,4; nicht bestimmbar]) im Midostaurin-Arm und 15,5 Monate (95 % KI [11,3; 23,5], p = 0,01) im Placebo-Arm. Ein weiterer sekundärer Endpunkt war die Rate kompletter Remissionen innerhalb von 60 Tagen nach Randomisierung. Der gefundene Unterschied zwischen Midostaurin und Placebo war nicht signifikant (59 % versus 54 %, p = 0,15). Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erfasst.

Die häufigsten schwerwiegenden UAE (Grad ≥ 3) von Midostaurin bei AML waren gemäß RATIFY-Studie Thrombozytopenien (97 %), Neutropenien (95 %), Anämien (93 %) und fieberhafte Neutropenien (82 %). Im Vergleich zum Placebo-Arm traten Anämien (93 % versus 88 %, p = 0,03) und Hautausschläge oder -abschuppungen (14 % versus 8 %, p = 0,008) unter Midostaurin häufiger auf. Übelkeit (6 % versus 10 %, p = 0,05) wurde hingegen im Midostaurin-Arm seltener berichtet. Im Dossier zur Nutzenbewertung findet sich zudem ein Unterschied bezüglich der Hilfsmittel-assoziierten Infektionen, welche unter Midostaurin häufiger auftraten. Allerdings basierten diese Angaben auf dem Datenschnitt vom 1. April 2015, als die Studie noch nicht abgeschlossen war. In der Publikation der abgeschlossenen RATIFY-Studie ist allgemein der Punkt Infektionen aufgeführt, für welchen kein signifikanter Unterschied vorliegt (Stone et al., 2017; Novartis Pharma GmbH, 2017).

Aktuell wird Midostaurin in einer placebokontrollierten Studie an AML-Patienten ohne FLT3-Mutation untersucht (NCT03512197, Sponsor: Novartis). Die Datenerhebung für den primären Endpunkt sollte planmäßig im Oktober 2019 abgeschlossen sein, das Ende der Studie ist jedoch erst für 2026 vorgesehen (ClinicalTrials.gov, 2020a). Des Weiteren läuft eine Vergleichsstudie gegen Gilteritinib, das seit Oktober 2019 für Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation zugelassen ist (NCT04027309, Sponsor: Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland). Anwendungsgebiete sind dabei neu diagnostizierte AML und myelodysplastische Syndrome. Die Daten bezüglich des primären Endpunkts sollen bis Mai 2023 erhoben werden. Der Abschluss der Studie ist erst für 2032 geplant (ClinicalTrials.gov, 2020b).

Für die Mastozytose-Formen ASM, SM-AHN und MCL war die pivotale Zulassungsstudie die multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Studie CPKC412D2201 (Sponsor: Novartis, NCT00782067), an der insgesamt 116 Patienten teilnahmen. Bei der primären Wirksamkeitsanalyse wurden 89 Patienten eingeschlossen, davon 16 mit ASM, 57 mit SM-AHN und 16 mit MCL. Voraussetzung für den Einschluss in diese Analyse war das Vorhandensein messbarer *C-findings*, die im Zusammenhang mit der Mastozytose stehen mussten. Dazu zählten Zytopenien, Leberfunktionsstörungen, Hypoalbuminämie und Gewichtsabnahme. Die Studienteilnehmer erhielten Midostaurin in einer Dosierung von zweimal täglich 100 mg in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen bis zum Fortschreiten der Erkrankung, Auftreten nicht akzeptabler UAE, Widerruf der Einwilligung oder Tod. Eine gleichzeitige antineoplastische Therapie war nicht erlaubt. Primärer Endpunkt war die Gesamtansprechrate, wobei das beste Ansprechen, das innerhalb der ersten sechs 28-Tage-Zyklen erreicht wurde, Berücksichtigung fand. Dieses konnte entweder ein gutes Ansprechen sein (vollständiger Rückgang mindestens eines *C-findings*) oder ein teilweises Ansprechen (über 20 % Verbesserung bei mindestens einem *C-finding*). Als Nullhypothese galt, dass die Gesamtansprechrate nicht höher als 30 % sein wird. Gemäß primärer Wirksamkeitsanalyse ergab sich eine Gesamtansprechrate von 60 % (95 % KI [0,49; 0,70], p < 0,001). Für die Patientengruppe mit aggressiver systemischer Mastozytose lag sie bei 75 % (95 % KI [0,48; 0,93]), für jene mit SM-AHN bei 58 % (95 % KI [0,44; 0,71]) und für die Mastzellleukämie-Patienten bei 50 % (95 % KI [0,25; 0,75]). Als einer der sekundären Endpunkte war das mittlere Gesamtüberleben festgelegt. Bezogen auf die Population der primären Wirksamkeitsanalyse mit 89 Patienten lag dieses bei 28,7 Monaten (95 % KI [18,1; nicht bestimmbar]). Für die Patientengruppe mit aggressiver systemischer Mastozytose war das mittlere Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Datenschnitts nach 52 Monaten noch nicht erreicht, für jene mit SM-AHN lag es bei 20,7 Monaten (95 % KI [16,0; 44,4]) und für die Mastzellleukämie-Patienten bei 9,4 Monaten (95 % KI [7,5; nicht erreicht]). In der *Intention-To-Treat*-Population mit 116 Patienten ergab sich ein mittleres Gesamtüberleben von 33,9 Monaten (95 % KI [20,3; 45,5]) (Gotlib et al., 2016).

Ergänzend wurden für die Zulassung bei ASM, SM-AHN und MCL die Daten der Studie CPKC412A2213 (Sponsor: Jason Robert Gotlib, NCT00233454) herangezogen. Die multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Studie untersuchte Midostaurin an 26 Patienten. Sie erhielten zweimal täglich 100 mg Midostaurin in maximal zwölf kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen bis zur Progression oder intolerablen UAE. Sofern bis zum Ende des zweiten Zyklus kein gutes oder teilweises Ansprechen erfolgte, wurde die Behandlung mit Midostaurin abgebrochen. Die Ansprechrate lag mit 69 % in einer vergleichbaren Größenordnung wie bei der Hauptstudie. Das mittlere Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Datenschnitts betrug 40,0 Monate (95 % KI [27,3; 52,7]) (DeAngelo et al., 2018).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Hauptstudie mittels des SF-12-Fragebogens erfasst. Zwar zeigten sich Verbesserungen im Vergleich zum Ausgangszustand, allerdings lag die Rücklaufquote während der Therapie bei unter 70 %, sodass keine zuverlässigen Aussagen ableitbar sind (G-BA, 2018a).

Die häufigsten schwerwiegenden UAE (Grad ≥ 3) waren in den beiden zulassungsrelevanten Mastozytose-Studien Anämien (41 % bzw. 12 %), Thrombozytopenien (29 % bzw. 8 %), Neutropenien (24 % bzw. 8 %), Fatigue (9 % bzw. 8 %) sowie Erhöhung der Lipase (keine Angabe bzw. 15 %) und der alkalischen Phosphatase (keine Angabe bzw. 8 %) (Gotlib et al., 2016; DeAngelo et al., 2018).

Da es sich um ein *Orphan*-Arzneimittel handelt, gilt der Zusatznutzen von Midostaurin durch die Zulassung automatisch als belegt. Für die Indikation **AML** erkannte der G-BA auf Basis des Datenschnitts der RATIFY-Studie vom 1. April 2015 einen **beträchtlichen Zusatznutzen** an. Dieser zeigte ein verlängertes Gesamtüberleben und eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zu Placebo. Das ergänzend herangezogene krankheitsfreie Überleben war unter Midostaurin ebenfalls länger. Für die spezifischen UAE (Grad 3-4) exfoliative Dermatitis und Hilfsmittel-assoziierte Infektionen ergab sich gemäß Datenschnitt ein Nachteil für Midostaurin gegenüber Placebo, jedoch wurden diese als kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Bei den Indikationen **ASM, SM-AHN und MCL** attestierte der G-BA einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**. Zur Bewertung wurden Datenschnitte der damals noch laufenden zulassungsbegründenden Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 betrachtet. Vergleichende Aussagen zu den Therapieeffekten von Midostaurin konnten durch das einarmige Studiendesign nicht getroffen werden. Die klinische Relevanz der Ergebnisse zur Morbidität blieb unklar. Grund dafür waren unter anderem eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse und fehlende Daten (G-BA, 2018a; G-BA, 2018b).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
erster zugelassener Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor bei neu diagnostizierter AML mit FLT3-Mutation	verlängertes Gesamtüberleben bei männlichen AML-Patienten mit FLT-3-Mutation im Vergleich zu Placebo	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	–	–	Offers an advantage (AML), possibly helpful (systemische Mastozytose)	Sprunginnovation

Kosten

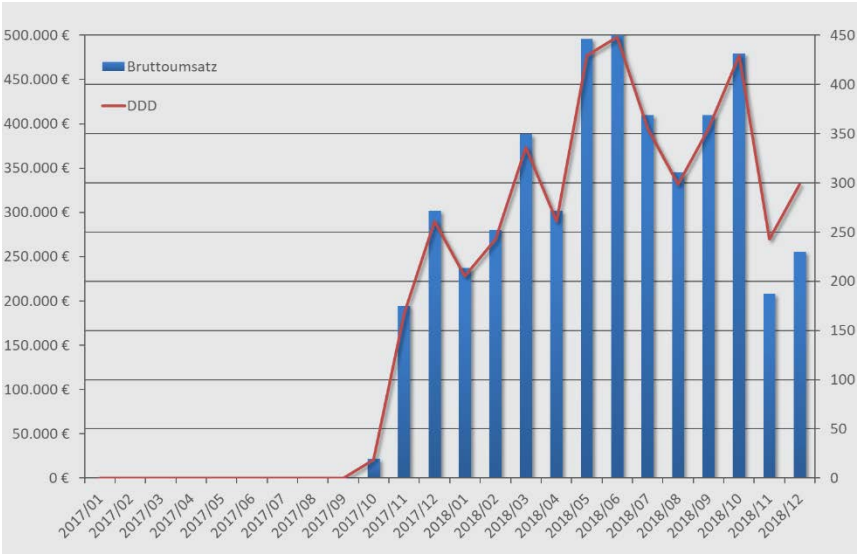
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Midostaurin			
AML			
a) Induktionstherapie	**2x tgl. 50 mg**	**14 – 28**	**7.995,74 € – 15.991.48 €**
+ Cytarabin	200 mg/m² KOF	7 – 14	307,51 € – 615,02 €
+ Daunorubicin	60 mg/m² KOF	3 – 6	628,38 € – 1.256,76 €
b) Konsolidierungstherapie	**2x tgl. 50 mg**	**56**	**31.982,96 €**
+ Cytarabin	3 g/m² KOF	12	921,48 €
c) Erhaltungstherapie	**2x tgl. 50 mg**	**1. Jahr: 194 – 218** **2. Jahr: 118 – 142**	**1. Jahr: 124.505,09 €** **2. Jahr: 81.099,65 €**
systemische Mastozytose	**2x tgl. 100 mg**	**365**	**416.920,73 €**

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020
*Berechnung ohne Berücksichtigung liposomaler Darreichungsformen für Cytarabin und Daunorubicin. Diese können die Therapie erheblich verteuern.

Versorgungsanalysen

Die Umsatzzahlen für Midostaurin schwanken im betrachteten Zeitraum stark. Dazu können mehrere Faktoren beitragen, wie die zyklische Gabe, die geringe Anzahl verordneter Tagesdosen und die geringe Anzahl an Versicherten, die diese Medikation erhielten (siehe Langversion). Nach der Nutzenbewertung im April 2018 war der Umsatz in den beiden darauffolgenden Monaten deutlich höher mit einem Maximum von rund 518.000 €, nahm danach jedoch wieder ab. Deutlich erkennbar ist die Vereinbarung eines Erstattungsbetrages im November 2018. Dies führte zu einer Senkung des Apothekenverkaufspreises um rund 26 % (Lauer-Fischer, 2020).

Abbildung 4.18.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Midostaurin nach Monaten (2017 – 2018)



Wirkstoff und Pharmakologie

Midostaurin hemmt mehrere Rezeptor-Tyrosinkinasen, darunter FLT3 (*Fms-like tyrosine kinase 3*). Diese spielt eine wichtige Rolle bei der Bildung von Blutzellen. Normalerweise findet sich FLT3 auf hämatopoetischen Stammzellen und die Exprimierung dieser Tyrosinkinase verschwindet im Laufe der Zelldifferenzierung. Durch Mutationen im FLT3-Gen bleibt FLT3 jedoch dauerhaft bestehen und führt zur Proliferation und zum Überleben leukämischer Blasten. Eine weitere durch Midostaurin gehemmte Rezeptor-Tyrosinkinase ist KIT, auch bekannt als CD117. Diese wird vor allem von Mastzellen, hämatopoetischen Stammzellen, Keimzellen, Melanozyten und den Cajal-Zellen im Gastrointestinaltrakt exprimiert. Normalerweise wird KIT nur durch ihren Liganden, den Stammzellfaktor, aktiviert. Durch Mutationen im KIT-Gen entsteht allerdings eine dauerhaft aktive KIT. Solche Mutationen werden als entscheidender Faktor für die Entstehung und Progression der systemischen Mastozytose betrachtet (CHMP, 2017). Zusätzlich hemmt Midostaurin noch weitere Rezeptor-Tyrosinkinasen wie PDGFR2 (P*latelet-Derived Growth Factor Receptor*) und VEGFR (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2*) sowie die Proteinkinase C aus der Familie der Serin-/Threoninkinasen. Midostaurin unterbindet somit die Signalfunktion der zugehörigen Wachstumsfaktoren, was zu

einem Wachstumsstillstand der betreffenden Zellen führt (Fachinformation Rydapt®, 2018).

Zulassung und Präparat

Midostaurin wurde im September 2017 nach einem positiven Votum des CHMP zentral durch die EC zugelassen. Das Arzneimittel ist zum einen indiziert bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen. Dabei erfolgt zur Induktion die Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin, zur Konsolidierung die Kombination mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin und zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission eine Midostaurin-Monotherapie. Zum anderen ist Midostaurin als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) indiziert. Midostaurin wurde unter dem Namen Rydapt® im Oktober 2017 auf dem deutschen Markt eingeführt. Es steht als Weichkapsel mit 25 mg Wirkstoff zur Verfügung. Die Dosierung unterscheidet sich für die beiden Anwendungsgebiete. Bei AML beträgt die empfohlene Dosis zweimal täglich 50 mg. Zur Induktions- und Konsolidierungstherapie wird Midostaurin an den Tagen 8 bis 21 der Chemotherapiezyklen eingenommen. Patienten in kompletter Remission erhalten es jeden Tag, bis entweder ein Rezidiv eintritt oder die maximale Dauer von zwölf Zyklen à 28 Tage erreicht ist. Sofern eine HSCT bevorsteht, ist Midostaurin 48 Stunden vor der Konditionierungstherapie für die HSCT abzusetzen. Für die zugelassenen Formen der systemischen Mastozytose (ASM, SM-AHN und MCL) beträgt die empfohlene Anfangsdosis zweimal täglich 100 mg. Die Therapie erfolgt so lange, wie ein klinischer Nutzen erkennbar ist oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt. Die Weichkapseln sollten in einem Abstand von ungefähr zwölf Stunden mit Nahrung eingenommen werden (Fachinformation Rydapt®, 2018).

Informationen zum Indikationsgebiet

Leukämien sind maligne Erkrankungen, die durch Mutationen von Blutzellen entstehen. Die Blutzellen werden in drei Zellreihen unterteilt: Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten, wobei Letztere nochmals unterschieden werden in Lymphozyten, Granulozyten und Monozyten. Dementsprechend werden Leukämien eingeteilt in lymphatische (die Lymphozyten und deren Vorstufen betreffende) und myeloische (die Granulozyten, Monozyten, Erythrozyten oder Thrombozyten und deren Vorstufen betreffende) Leukämien. Meistens sind bei myeloischen Leukämien die Vorläuferzellen der Granulozyten betroffen (Yiallouros, 2020). Eine

zusätzliche Einteilung erfolgt nach Erkrankungsverlauf in akute und chronische Leukämien.

Da bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) verschiedene myeloische Zelllinien beteiligt sein können, ist die Erkrankung heterogen. Durch die krankhafte Vermehrung myeloischer Zellen wird das gesunde Knochenmark überwachsen, was mit einem Mangel funktionstüchtiger Granulozyten, Thrombozyten und Erythrozyten einhergeht. Die Symptome umfassen dementsprechend Infektionen, Blutungen, Atemnot und Leistungsminderung. Unbehandelt führt die AML in kurzer Zeit zum Tod, der Therapieanspruch ist jedoch heutzutage bei jüngeren und älteren fitten Patienten kurativ.

Der AML können zahlreiche verschiedene zytogenetische Anomalien zugrunde liegen, welche für die Prognostik relevant sind. Dazu zählen beispielsweise Mutationen im FLT3-Gen und im KIT-Gen, die zu einer Aktivierung der Signaltransduktion führen. Daher beruht die WHO-Klassifikation der AML darauf, welche genetischen Veränderungen vorliegen. Bekannte Ursachen für eine AML sind unter anderem die Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung, Tabak, Mineralölprodukten, Herbiziden, Pestiziden und Zytostatika, insbesondere Alkylanzien und Topoisomerase-II-Hemmer. Das Risiko für eine AML ist bei Rauchern 40 % höher als bei Nichtrauchern (DGHO, 2019).

Die Inzidenz der AML schwankte in den Jahren 2003 bis 2013 um vier Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr bei Männern und um drei Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr bei Frauen. In fast allen Altersgruppen sind Männer häufiger von einer AML betroffen als Frauen. Die Inzidenz ist stark altersabhängig und steigt mit höherem Alter deutlich an. Das mediane Erkrankungsalter der AML liegt bei 72 Jahren (Kraywinkel & Spix, 2017). Im Jahr 2017 gab es in Deutschland etwas mehr als 3.500 AML-Sterbefälle (Statistisches Bundesamt, 2017). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei Patienten unter 30 Jahren bei rund 60 %. Im Vergleich dazu beträgt sie bei Patienten zwischen 55 und 64 Jahren nur rund 34 % und sinkt bei über 75-Jährigen auf knapp 5 % ab (Kraywinkel & Spix, 2017).

Bei der systemischen Mastozytose kommt es zu einer übermäßigen Vermehrung von Mastzellen im Knochenmark, in der Haut und in inneren Organen, insbesondere der Leber, der Milz, dem Darm und den Lymphknoten. Die systemische Mastozytose wird eingeteilt in die indolente Form, welche weniger organinvasiv ist und eine normale oder nahezu normale Lebenserwartung mit sich bringt, die *smoldering*-Form (wörtlich: schwelend), welche eine Zwischenstellung einnimmt, und die fortgeschrittene Form, bei der die Lebenserwartung verkürzt ist. Zur fortgeschrittenen Mastozytose gehören die aggressive systemische Mastozytose (ASM),

die systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) und die Mastzellleukämie (MCL).

Die Symptome unterscheiden sich stark zwischen indolenter und fortgeschrittener Mastozytose. Die indolente Form ist unter anderem gekennzeichnet durch Juckreiz, Nesselsucht, Flush, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Unverträglichkeit histaminreicher Nahrungsmittel, Schwellung des Nasen-Rachen-Raumes, diffuse Knochenschmerzen, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen und allgemeine Schwäche. Ursache dafür ist die Ausschüttung von Mastzellmediatoren. Charakteristisch für die fortgeschrittene Form ist das Auftreten von Organvergrößerungen, welche als *B-findings* bezeichnet werden, und typischerweise auch von Organdysfunktionen, sogenannten *C-findings*. Das klinische Bild kann Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Vergrößerung von Milz und Leber, Aszites, Gewichtsverlust, Magen-Darm-Geschwüre, Lymphknotenschwellungen und Osteosklerose umfassen.

Häufig ist bei systemischer Mastozytose eine Mutation des KIT-Gens nachweisbar. Bei KIT handelt es sich um eine Rezeptor-Tyrosinkinase, die unter anderem von Mastzellen exprimiert wird und die Differenzierung der Mastzellen fördert. Normalerweise wird KIT nur durch ihren Liganden, den Stammzellfaktor, aktiviert. Durch Mutationen im KIT-Gen entsteht allerdings eine dauerhaft aktive KIT. Solche Mutationen sind in 80 bis 95 % der Patienten mit systemischer Mastozytose nachweisbar und führen zur Anhäufung von Mastzellen. In der Regel besteht ein Zusammenhang zwischen der quantitativen KIT-Mutationslast und der Mastzelllast im Knochenmark. Bei der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose weisen 60 bis 80 % der Patienten zusätzlich noch weitere Mutationen auf.

Da es sich um eine seltene Erkrankung handelt, gibt es nur wenige Angaben zur Inzidenz. Bei der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose wird von einer bis zwei Neuerkrankungen jährlich pro einer Million Einwohner ausgegangen. Männer sind dabei häufiger betroffen als Frauen. Unter den fortgeschrittenen Mastozytose-Formen ist die SM-AHN mit 60 bis 80 % die häufigste Variante. Der Häufigkeitsgipfel der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Das mediane Überleben beträgt für die ASM vier Jahre, für die SM-AHN zwei bis drei Jahre und für die MCL 0,5 bis 1,5 Jahre (DGHO, 2020).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die pivotale Zulassungsstudie für Midostaurin bei AML war die multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie RATIFY (Sponsoren: National Cancer Institute und Novartis, NCT00651261). Insgesamt wurden 717 Patienten mit neu diagnostizierter AML mit FTL3-Mutation randomisiert, davon 360 in den Midostaurin-Arm und 357 in den Placebo-Arm, wobei fünf

Patienten keine erste Dosis Midostaurin erhielten und drei Patienten keine erste Dosis Placebo. Auffällig ist, dass in der Placebo-Gruppe mehr Frauen repräsentiert waren als in der Midostaurin-Gruppe (59,4 % vs. 51,7 %, p = 0,04). Die Teilnehmer erhielten die Studienmedikation zusätzlich zu einer Standard-Chemotherapie. Während der Induktionsphase bestand die Therapie aus Daunorubicin und Cytarabin plus Midostaurin oder Placebo. Daunorubicin wurde zu 60 mg/m^2 an den Tagen 1 bis 3 appliziert, Cytarabin zu 200 mg/m^2 an den Tagen 1 bis 7. Midostaurin oder Placebo wurde an den Tagen 8 bis 21 in einer Dosierung von zweimal täglich 50 mg gegeben. An diesen 21-tägigen Zyklus konnte ein zweiter, identischer Zyklus angeschlossen werden. Patienten in kompletter Remission erhielten eine Konsolidierungstherapie, welche aus vier 28-Tage-Zyklen bestand. Dabei wurde ein Hochdosis-Cytarabin-Schema verwendet. An den Tagen 1, 3 und 5 erhielten die Patienten im Abstand von 12 Stunden 3 g/m^2 Cytarabin. Die Studienmedikation wurde analog zur Induktionsphase jeweils an den Tagen 8 bis 21 verabreicht. Für Patienten, die bis zum Abschluss der Konsolidierungsphase in Remission blieben, begann eine Erhaltungsphase, in der sie über zwölf 28-Tage-Zyklen hinweg zweimal täglich Midostaurin oder Placebo erhielten. Zu einer möglichen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) gab es keine Vorgaben. Ob diese durchgeführt wurde, lag im Ermessen des Arztes.

Primärer Endpunkt der RATIFY-Studie war das mittlere Gesamtüberleben. Unter Midostaurin betrug es 74,7 Monate (95 % KI [31,5; nicht bestimmbar]) und unter Placebo 25,6 Monate (95 % KI [18,6; 42,9], p = 0,009). Das Sterberisiko war dementsprechend unter Midostaurin um 22 % geringer (HR = 0,78; 95 % KI [0,63; 0,96], p = 0,009). Für Frauen ergab sich jedoch gemäß Subgruppenanalyse kein Unterschied beim Gesamtüberleben (HR = 1,00; 95 % KI [0,75; 1,33], p = 0,99). Zusätzlich wurde die 4-Jahres-Überlebensrate ermittelt, welche jedoch kein vordefinierter Endpunkt war. Sie betrug 51,4 % (95 % KI [0,46; 0,56]) in der Midostaurin-Gruppe und 44,3 % (95 % KI [0,39; 0,50]) in der Placebo-Gruppe. Im Dossier zur Nutzenbewertung wurde zudem die 5-Jahres-Überlebensrate angegeben, welche nahezu gleich war wie die 4-Jahres-Überlebensrate. Als einer der sekundären Endpunkte wurde das krankheitsfreie Überleben untersucht. Dieses war definiert als die Zeit von einer kompletten Remission, welche innerhalb von 60 Tagen nach Randomisierung eingetreten sein musste, bis zum Rückfall oder Tod jeglicher Ursache. Nach dem Erreichen einer kompletten Remission erfolgte keine erneute Randomisierung der Patienten für die Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie, sodass dieser Endpunkt nur bedingt aussagekräftig ist. Das mittlere krankheitsfreie Überleben betrug 26,7 Monate (95 % KI [19,4; nicht bestimmbar]) im Midostaurin-Arm und 15,5 Monate (95 % KI [11,3; 23,5], p = 0,01) im Placebo-Arm. Ein weiterer sekundärer Endpunkt war die Rate kompletter Remissionen innerhalb von 60 Tagen nach Randomisierung. Der gefundene Unterschied zwischen Midostaurin und Placebo

war nicht signifikant (59 % versus 54 %, p = 0,15). Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erfasst.

Die häufigsten schwerwiegenden UAE (Grad ≥ 3) von Midostaurin bei AML waren gemäß RATIFY-Studie Thrombozytopenien (97 %), Neutropenien (95 %), Anämien (93 %) und fieberhafte Neutropenien (82 %). Im Vergleich zum Placebo-Arm traten Anämien (93 % versus 88 %, p = 0,03) und Hautausschläge oder -abschuppungen (14 % versus 8 %, p = 0,008) unter Midostaurin häufiger auf. Übelkeit (6 % versus 10 %, p = 0,05) wurde hingegen im Midostaurin-Arm seltener berichtet. Im Dossier zur Nutzenbewertung findet sich zudem ein Unterschied bezüglich der Hilfsmittel-assoziierten Infektionen, welche unter Midostaurin häufiger auftraten. Allerdings basierten diese Angaben auf dem Datenschnitt vom 1. April 2015, als die Studie noch nicht abgeschlossen war. In der Publikation der abgeschlossenen RATIFY-Studie ist allgemein der Punkt Infektionen aufgeführt, für welchen kein signifikanter Unterschied vorliegt (Stone et al., 2017; Novartis Pharma GmbH, 2017).

Aktuell wird Midostaurin in einer placebokontrollierten Studie an AML-Patienten ohne FLT3-Mutation untersucht (NCT03512197, Sponsor: Novartis). Die Datenerhebung für den primären Endpunkt sollte planmäßig im Oktober 2019 abgeschlossen sein, das Ende der Studie ist jedoch erst für 2026 vorgesehen (ClinicalTrials.gov, 2020a). Des Weiteren läuft eine Vergleichsstudie gegen Gilteritinib, d seit Oktober 2019 zugelassen ist für Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation (NCT04027309, Sponsor: Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland). Anwendungsgebiete sind dabei neu diagnostizierte AML und myelodysplastische Syndrome. Die Daten bezüglich des primären Endpunkts sollen bis Mai 2023 erhoben werden. Der Abschluss der Studie ist erst für 2032 geplant (ClinicalTrials.gov, 2020b).

Für die Mastozytose-Formen ASM, SM-AHN und MCL war die pivotale Zulassungsstudie die multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Studie CPKC412D2201 (Sponsor: Novartis, NCT00782067). Insgesamt nahmen 116 Patienten an der Studie teil. Bei der primären Wirksamkeitsanalyse wurden 89 Patienten eingeschlossen, davon 16 mit ASM, 57 mit SM-AHN und 16 mit MCL. Voraussetzung für den Einschluss in diese Analyse war das Vorhandensein messbarer *C-findings*, die im Zusammenhang mit der Mastozytose stehen mussten. Dazu zählten Zytopenien, Leberfunktionsstörungen, Hypoalbuminämie und Gewichtsabnahme. Die Studienteilnehmer erhielten Midostaurin in einer Dosierung von zweimal täglich 100 mg in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen bis zum Fortschreiten der Erkrankung, Auftreten nicht akzeptabler UAE, Widerruf der Einwilligung oder Tod. Wenn UAE auftraten, konnte die Dosis auf zweimal täglich 50 mg Midostaurin reduziert oder die Therapie für maximal 21 Tage unterbrochen werden. Eine gleichzeitige antine-

oplastische Therapie war nicht erlaubt. Primärer Endpunkt war die Gesamtansprechrate. Berücksichtigt wurde das beste Ansprechen, das innerhalb der ersten sechs 28-Tage-Zyklen erreicht wurde. Dieses konnte entweder ein gutes Ansprechen sein (vollständiger Rückgang mindestens eines *C-findings*) oder ein teilweises Ansprechen (über 20 % Verbesserung bei mindestens einem *C-finding*). Als Nullhypothese galt, dass die Gesamtansprechrate nicht höher als 30 % sein wird. Gemäß primärer Wirksamkeitsanalyse ergab sich eine Gesamtansprechrate von 60 % (95 % KI [0,49; 0,70], p < 0,001). Für die Patientengruppe mit aggressiver systemischer Mastozytose lag sie bei 75 % (95 % KI [0,48; 0,93]), für jene mit SM-AHN bei 58 % (95 % KI [0,44; 0,71] und für die Mastzellleukämie-Patienten bei 50 % (95 % KI [0,25; 0,75]. Als einer der sekundären Endpunkte war das mittlere Gesamtüberleben festgelegt. Bezogen auf die Population der primären Wirksamkeitsanalyse mit 89 Patienten lag dieses bei 28,7 Monaten (95 % KI [18,1; nicht bestimmbar]). Für die Patientengruppe mit aggressiver systemischer Mastozytose war das mittlere Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Datenschnitts nach 52 Monaten noch nicht erreicht, für jene mit SM-AHN lag es bei 20,7 Monaten (95 % KI [16,0; 44,4]) und für die Mastzellleukämie-Patienten bei 9,4 Monaten (95 % KI [7,5; nicht erreicht]). In der *Intention-To-Treat*-Population mit 116 Patienten ergab sich ein mittleres Gesamtüberleben von 33,9 Monaten (95 % KI [20,3; 45,5]) (Gotlib et al., 2016).

Ergänzend wurden für die Zulassung bei ASM, SM-AHN und MCL die Daten der Studie CPKC412A2213 (Sponsor: Jason Robert Gotlib, NCT00233454) herangezogen. Die multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Studie untersuchte Midostaurin an 26 Patienten. Sie erhielten zweimal täglich 100 mg Midostaurin in maximal zwölf kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen bis zur Progression oder intolerablen UAE. Sofern bis zum Ende des zweiten Zyklus kein gutes oder teilweises Ansprechen erfolgte, wurde die Behandlung mit Midostaurin abgebrochen. Die Ansprechrate lag mit 69 % in einer vergleichbaren Größenordnung wie bei der Hauptstudie. Das mittlere Gesamtüberleben betrug 40,0 Monate (95 % KI [27,3; 52,7]). Für die Patientengruppe mit aggressiver systemischer Mastozytose war das mittlere Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Datenschnitts nach 132 Monaten noch nicht erreicht, für jene mit SM-AHN lag es bei 40,0 Monaten (95 % KI [24,2; 55,9]) und für die Mastzellleukämie-Patienten bei 18,5 Monaten (95 % KI [0,0; 62,2]) (DeAngelo et al., 2018).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Hauptstudie mittels des SF-12-Fragebogens erfasst. Zwar zeigten sich Verbesserungen im Vergleich zum Ausgangszustand, allerdings lag die Rücklaufquote während der Therapie bei unter 70 %, sodass keine zuverlässigen Aussagen ableitbar sind (G-BA, 2018a).

Die häufigsten schwerwiegenden UAE (Grad ≥ 3) waren in den beiden zulassungsrelevanten Mastozytose-Studien Anämien (41 % vs. 12 %), Thrombozytopenien (29 % vs. 8 %), Neutropenien (24 % vs. 8 %), Fatigue (9 % vs. 8 %), sowie Erhöhung der Lipase (keine Angabe bzw. 15 %) und der alkalischen Phosphatase (keine Angabe vs. 8 %) (Gotlib et al., 2016; DeAngelo et al., 2018).

Leitlinienempfehlungen

In der Onkopedia-Leitlinie wird Midostaurin gemäß seiner Zulassung für AML-Patienten mit FLT3-Mutation empfohlen. Es wird darauf hingewiesen, dass Midostaurin bei Patienten mit einer bevorstehenden hämatopoetischen Stammzelltransplantation 48 Stunden vor der Konditionierungstherapie abgesetzt werden sollte (DGHO, 2019).

Die S1-Leitlinie zur AML im Kindes- und Jugendalter verweist ebenfalls auf Midostaurin als Behandlungsoption für eine gezielte Therapie, obwohl der Wirkstoff bisher nicht für diese Altersgruppe zugelassen ist (AWMF, 2019).

Die Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie (*European Society for Medical Oncology*, ESMO) hat Midostaurin ebenfalls in die Leitlinie zur AML bei Erwachsenen aufgenommen. Sie beschränkt ihre Empfehlung jedoch auf die Induktions- und Konsolidierungstherapie. Für die Erhaltungstherapie mit Midostaurin kann gemäß ESMO aufgrund der bisherigen Studienlage keine Empfehlung ausgesprochen werden (Heuser et al., 2020)

Die amerikanische Leitlinie des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) empfiehlt Midostaurin ebenfalls zur Induktions- und Konsolidierungtherapie bei AML, jedoch nicht zur Erhaltungstherapie. Für letztere hat Midostaurin in den USA keine Zulassung (NCCN, 2019).

Für die systemische Mastozytose wird Midostaurin als eine Therapiemöglichkeit in der Onkopedia-Leitlinie aufgeführt. Insbesondere bei hoher KIT-Mutationslast und Nachweis einer fortgeschrittenen systemischen Mastozytose soll Midostaurin im Therapiemanagement berücksichtigt werden. Die Leitlinie weist darauf hin, dass Midostaurin derzeit das einzige Medikament mit einer Zulassung für ASM, SM-AHN und MCL ist (DGHO, 2020).

In der amerikanischen Leitlinie des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) wird Midostaurin ebenfalls für ASM, SM-AHN und MCL als Therapieoption empfohlen. Ausgenommen davon sind Schwangere (NCCN, 2020).

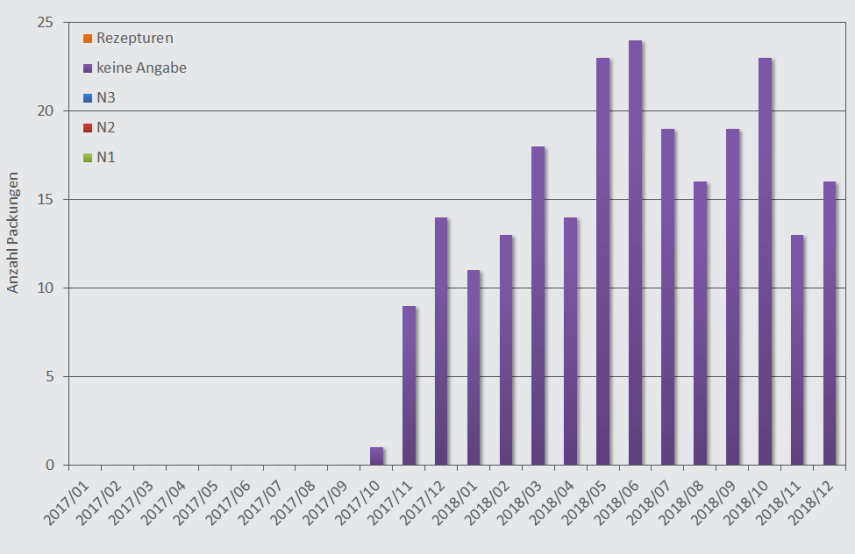
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der Zusatznutzen gilt bei einem *Orphan*-Arzneimittel wie Midostaurin durch die Zulassung automatisch als belegt. Der G-BA bewertete dessen Ausmaß im April 2018 in zwei getrennten Verfahren sowohl für die Anwendung bei AML als auch für den Einsatz bei systemischer Mastozytose (ASM, SM-AHN und MCL). Für die Indikation **AML** erkannte der G-BA einen **beträchtlichen Zusatznutzen** an. Als Grundlage diente der Datenschnitt der RATIFY-Studie vom 1. April 2015, in welchem ein verlängertes Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo gezeigt werden konnte. Zusätzlich wurde die 5-Jahres-Überlebensrate in die Betrachtung einbezogen, welche unter Midostaurin höher war. Dies wertete der G-BA als beträchtliche Verbesserung, da es sich in Anbetracht des Zeitraums um einen potenziell kurativen Behandlungseffekt handelt. Beim krankheitsfreien Überleben zeigte sich ebenfalls ein Vorteil für Midostaurin. Dies wurde jedoch nur ergänzend herangezogen, da sich aufgrund der vorliegenden Definition des krankheitsfreien Überlebens und des Bruchs der Randomisierung relevante Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft ergaben. Für die spezifischen UAE (Grad 3-4) exfoliative Dermatitis und Hilfsmittel-assoziierte Infektionen ergab sich gemäß Datenschnitt ein Nachteil für Midostaurin gegenüber Placebo, jedoch wurden diese als kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Für die Indikationen **ASM, SM-AHN und MCL** stellte der G-BA einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** fest. Zur Bewertung wurden die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 betrachtet. Beide Studien waren zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht abgeschlossen. Das einarmige Studiendesign ermöglichte keine vergleichenden Aussagen zu den Therapieeffekten von Midostaurin. Die klinische Relevanz der Ergebnisse zur Morbidität blieb unklar. Grund dafür waren unter anderem eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse und fehlende Daten (G-BA, 2018a; G-BA, 2018b).

Versorgungsanalysen

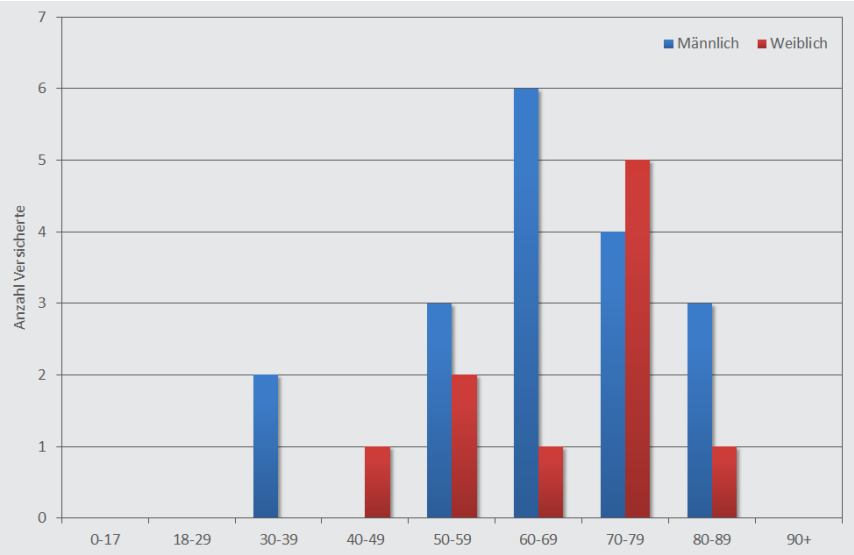
Die im Handel befindlichen und entsprechend verordneten Packungen mit Midostaurin fallen in keinen Normbereich. Zur Markteinführung im Oktober 2017 wurde nur eine Packung verordnet, einen Monat später waren es bereits 9 Packungen. In den darauffolgenden Monaten schwankten die Verordnungszahlen mit einem Maximum von 24 Packungen im Juni 2018. Insgesamt zeigt sich die für ein *Orphan*-Arzneimittel zu erwartende kleine Verordnungsmenge.

Abbildung 4.18.2: Anzahl verordneter Packungen Midostaurin je Monat nach Packungsgrößen (2017 – 2018)



Eine Bewertung der alters- und geschlechtsbezogenen Daten ist nur eingeschränkt möglich, da Midostaurin für zwei unterschiedliche Indikationen zugelassen ist und nur von wenigen Patienten eingenommen wurde. Das sich zeigende Bild passt jedoch zur AML, welche vermehrt bei älteren Menschen auftritt und Männer etwas häufiger als Frauen betrifft.

Abbildung 4.18.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Midostaurin nach Alter und Geschlecht (2018)



Quellen

AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2019). Akute myeloische Leukämie – AML – im Kindes- und Jugendalter. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-031l_S1_Akute-myeloische-Leukaemie%E2%80%93AML%E2%80%93Kinder-Jugendliche_2019-09.pdf, letzter Zugriff: 01.05.2020.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2017). Assessment report Rydapt. International non-proprietary name: midostaurin. https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/rydapt-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 27.02.2020.

ClinicalTrials.gov (2020a). A Global Study of the Efficacy and Safety of Midostaurin + Chemotherapy in Newly Diagnosed Patients With FLT3 Mutation Negative (FLT3-MN) Acute Myeloid Leukemia (AML). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03512197, letzter Zugriff: 06.04.2020.

ClinicalTrials.gov (2020b). A Study of Gilteritinib Versus Midostaurin in Combination With Induction and Consolidation Therapy Followed by One-year Maintenance in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic

Syndromes With Excess Blasts-2 With FLT3 Mutations Eligible for Intensive Chemotherapy (HOVON 156 AML). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04027309, letzter Zugriff: 06.04.2020.

DeAngelo DJ, George TI, Linder A, Langford C, Perkins C, Ma J et al. (2018). Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. Leukemia 32(2): 470–478.

DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (2019). Akute Myeloische Leukämie (AML). https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html, letzter Zugriff: 01.05.2020.

DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (2020). Mastozytose, systemische. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mastozytose-systemische/@@guideline/html/index.html, letzter Zugriff: 01.05.2020.

Fachinformation Rydapt® (2018). Fachinformation Rydapt®. Stand der Information: April 2018. https://www.fachinfo.de/, letzter Zugriff: 27.02.2020.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 53-148.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018a). 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 – Midostaurin (aggressive systemische Mastozytose). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4918/2018-04-05_AM-RL-XII_Midostaurin_ASM_D-319_TrG.pdf, letzter Zugriff: 27.02.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018b). 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 – Midostaurin (akute myeloische Leukämie). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4916/2018-04-05_AM-RL-XII_Midostaurin_AML_D-319_TrG.pdf, letzter Zugriff: 27.02.2020.

Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O et al. (2016). Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. New Engl J Med 374(26): 2530–2541.

Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J et al. (2020). Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 31(6): 697–712.

Kraywinkel K & Spix C (2017). Epidemiologie akuter Leukämien in Deutschland. Onkologe (Berl.) 23(7): 499–503.

Lauer-Fischer (2020). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/WEBAPO-InfoSystem/WEBAPO-Infosystem.aspx, letzter Zugriff: 12.03.2020.

NCCN – National Comprehensive Cancer Network (2019). Acute Myeloid Leukemia. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf, letzter Zugriff: 01.05.2020.

NCCN – National Comprehensive Cancer Network (2020). Systemic Mastocytosis. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mastocytosis.pdf, letzter Zugriff: 10.07.2020.

Novartis Pharma GmbH (2017). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Midostaurin (Rydapt®). Modul 4A. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2150/2017-10-06_Modul4A_Midostaurin.pdf, letzter Zugriff: 30.03.2020.

Prescrire Int. (2019a). Midostaurin (RYDAPT®) for some types of acute myeloid leukaemia. Prescrire Int. 28(201): 40.

Prescrire Int. (2019b). Midostaurin (RYDAPT®) in mastocytosis. Prescrire Int. 28(201): 38–39.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2017). Arzneistoffe: Midostaurin|Rydapt®|86|2017. https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/midostaurinrydaptr862017/, letzter Zugriff: 16.12.2019.

Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (2018). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg. Springer Verlag.

Statistisches Bundesamt (2017). Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=97948582&nummer=6&p_sprache=D&p_indsp=99999999&p_aid=28140573, letzter Zugriff: 01.05.2020.

Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD et al. (2017). Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. New Engl J Med 377(5): 454–464.

Yiallouros M (2020). Acute myeloid leukaemia (AML) - Brief information. https://www.kinderkrebsinfo.de/e9031/e9035/e9952/e77137/index_eng.html, letzter Zugriff: 01.05.2020.

4.19 Nabilon

Handelsname: Canemes®	**Pharmazeutischer Unternehmer:**
Indikation: Chemotherapiebedingte Emesis und Nausea bei erwachsenen Krebspatienten, die auf andere Antiemetika nicht adäquat ansprechen	**AOP Orphan Pharmaceuticals AG**
ATC-Code: A04AD11	**Markteinführung: Januar 2017**
Darreichungsform: Kapseln	**DDD: 3 mg/Tag**

Bewertung

Nabilon ist ein vollsynthetisch hergestelltes „klassisches“ Cannabinoid mit leicht veränderter Molekülstruktur im Vergleich zu Delta-9-Tetrahydrocannabinol (Δ9-THC).

Der Mechanismus der antiemetischen Wirkung der Cannabinoide ist nicht vollständig geklärt. Da die Blockade von CB1-Rezeptoren Erbrechen hervorruft, wird vermutet, dass sich im Brechzentrum des Gehirns (Area postrema) Cannabinoidrezeptoren befinden. In Tierstudien blockierten Cannabinoide auch Serotonin(5-HT3)-Rezeptoren. Dies wird ebenfalls als möglicher Wirkmechanismus für die antiemetische Wirksamkeit vermutet (Smith et al., 2015; Plasse, 2004).

In Deutschland wurde Nabilon am 8. September 2015 vom BfArM bibliographisch zugelassen und kam am 1. Januar 2017 auf den Markt. Schon vor der nationalen Zulassung durch das BfArM waren Nabilon-Kapseln als Importware verkehrs- und verschreibungsfähig (vgl. Betäubungsmittelgesetz 1981; BMJV, 2019). Bei der bibliographischen Zulassung handelt sich um eine sogenannte „*well-established*“-Zulassung, d. h. der Wirkstoff ist ein bekannter Stoff, für den anstelle von pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Prüfungen allgemeine wissenschaftliche Literatur vorgelegt wurde. Diese Art der Zulassung ist möglich, wenn der Wirkstoff in der EU seit mindestens zehn Jahren medizinisch verwendet wurde und Wirkungen und Nebenwirkungen bekannt und aus dem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial ersichtlich sind (BfArM, 2018). Da Nabilon bereits in therapeutischen Dosen ein gewisses Suchtpotenzial aufweist, unterliegt es dem Betäubungsmittelgesetz.

Zugelassen ist Nabilon für die Indikation „Übelkeit und Erbrechen infolge einer Chemotherapie, wenn erwachsene Patienten auf andere antiemetische Behandlungen nicht adäquat ansprechen“. Bei Älteren und bei Patienten mit Herzerkrankungen müssen Nutzen und Risiken einer Anwendung besonders sorgfältig abgewogen werden, da das Mittel Tachykardie und orthostatische Hypotonie mit der Gefahr von Stürzen auslösen kann. Auch bei Patienten mit einer Nierenfunktions-

störung und bei Patienten mit einer Abhängigkeitserkrankung in der Vorgeschichte ist eine besonders sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich. Patienten mit einer psychischen Erkrankung sollten Nabilon nicht bekommen (Fachinformation Canemes®, 2019).

Die Behandlung mit Nabilon-Kapseln sollte am Abend vor der ersten Applikation des Chemotherapeutikums beginnen. Zur Vermeidung von zentralnervösen Nebenwirkungen wird eine langsame Dosistitration empfohlen, indem die Therapie mit der niedrigen Dosierung von 1 mg pro Einnahmezeitpunkt begonnen wird. Die zweite Einnahme erfolgt ein bis drei Stunden vor der ersten Anwendung der Chemotherapie. Die Erhaltungsdosis liegt normalerweise bei zweimal täglich 1 bis 2 mg. Bei Bedarf ist eine Steigerung auf maximal dreimal täglich 2 mg möglich. Die Behandlung kann über den vollständigen Chemotherapie-Zyklus fortgeführt werden, falls notwendig auch bis zu 48 Stunden darüber hinaus (Fachinformation Canemes®, 2019).

Für Nabilon liegen zwar mehr als zehn randomisierte Studien für die Indikation Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen vor, alle jedoch durchgeführt in den 1970 und 1980er Jahren, überwiegend im *crossover*-Design und mit damals gebräuchlichen Antiemetika als Vergleichsgruppe (Prochlorperazin, Metoclopramid, Chlorpromazin, Domperidon). Diese Studien weisen im damaligen Studiensetting auf eine überlegene Wirksamkeit von Nabilon im Vergleich zu Placebo und den damals üblichen Antiemetika hin, allerdings war der Unterschied nicht immer statistisch signifikant. Gleichzeitig war das Risiko für unerwünschte Wirkungen unter Nabilon erhöht und die Patienten brechen die Therapie aus diesem Grund häufiger ab als unter anderen Antiemetika (Garcia & Shamliyan, 2018; Smith et al., 2015; Whiting et al., 2015;).

Studien mit den heutigen antiemetischen Standardregimen zur Prävention und Behandlung von Chemotherapie-induziertem Erbrechen und Übelkeit als Kontrolle (5HT3-Antagonisten/NK1-Rezeptorantagonisten/Dexamethason – abhängig vom emetogenen Potenzial der eingesetzten Chemotherapie) liegen nicht vor (Ware et al., 2008; a-t, 2017). Insgesamt entsprechen die Studien in der methodischen Durchführung und Berichterstattung nicht heutigen Qualitätsstandards. Die meisten Studien waren sehr klein (< 50 Patienten) und die Abbruchraten waren hoch. Als Endpunkte wurden die mittlere Reduktion emetischer Episoden in den ersten 24 Stunden, schweres Erbrechen und die Patientenpräferenz erhoben. Heutiger Standard bei der Endpunkterhebung ist dagegen *complete response*, d. h. kein Erbrechen und kein Gebrauch antiemetischer Notfallmedikation. Zudem unterscheiden sich die verwendeten Chemotherapie-Regime von der heutigen Praxis. Am entscheidendsten ist jedoch das vollständige Fehlen von randomisierten Stu-

dien für die zugelassene Indikation als *rescue medication* bei schlechter Emesiskontrolle mit heutigen Standardregimen. Mangels Daten lässt sich der therapeutische Stellenwert von Nabilon daher nicht beurteilen.

Die am häufigsten berichteten Störwirkungen sind Benommenheit, Schwindelgefühl, Mundtrockenheit, Euphorie oder Dysphorie und Blutdruckabfall. Durch orthostatische Hypotonie ist das Risiko für Stürze erhöht. Bei über 65-Jährigen und Patienten mit Herzerkrankungen darf Nabilon daher nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Über weitere psychiatrische Störeffekte wie Schlaf- und Konzentrationsstörungen sowie über Ataxie und Sehstörungen wird häufig berichtet, ferner auch über Depression, Halluzinationen und Psychose. Der Wirkstoff birgt zudem ein Abhängigkeitspotenzial und ein Interaktionspotential mit anderen psychoaktiven Wirkstoffen (atd, 2017).

Nabilon wird als *Rescue*-Antiemetikum in den Leitlinien verschiedener Krebsgesellschaften nicht vorrangig empfohlen (DKG, 2020; Hesketh et al., 2017).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
Rescue-Antiemetikum, eigene pharmakologische Klasse	ungenügende Datenlage, kein G-BA Beschluss	höhere Kosten als Therapiealternativen

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	Mittel der ferneren Reserve	–	–	Analogpräparat

Kosten

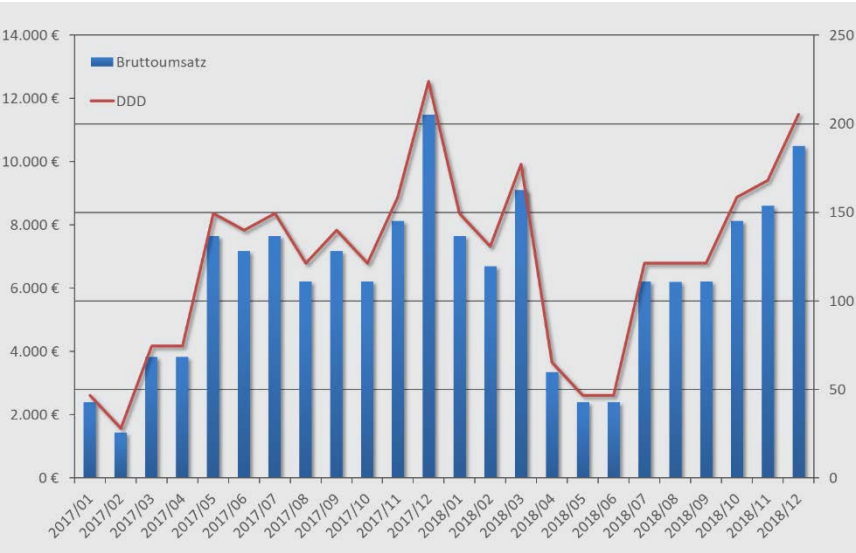
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Tagestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel		
Nabilon	**1 — 2 mg 2 — 3x tgl.**	**17,10 € — 102,60 €**
Vergleichstherapie		
Cannabinoide		
Dronabinol Tropfen NRF 22.8	5 — 20 mg alle 2 Std., max. 6 Gaben	4,60 € — 46,00 €
Dronabinol Kapseln NRF 22.7	5 — 20 mg alle 2 Std., max. 6 Gaben	6,70 € — 80,40 €
Marinol®	5 mg/m² KOF	
Neuroleptika und andere Dopamin-Rezeptor-Antagonisten		
Olanzapin*	5 — 10 mg 1x tgl.	0,47 € — 0,94 €
Haloperidol*	1 mg 1 — 3x tgl.	0,13 € — 0,38 €
MCP Metoclopramid	max. 10 mg 3x tgl.	0,47 €
Levomepromazin*	1 — 5 mg 3x tgl.	0,03 € — 0,12 €
Alizaprid	50 mg, 3x tgl.	2,94 €
Benzodiazepine		
Lorazepam*	1 — 2 mg 1x tgl.	0,29 € — 0,37 €
Alprazolam*	0,25 — 1 mg 1x tgl.	0,27 € — 0,35 €
H1-Blocker		
Dimenhydrinat	50 — 100 mg 3x tgl. p.o. 150 mg 1 — 2x tgl. rektal	0,40 € — 2,20 €

Tagestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020.
Dosierungen gemäß Onkopedia-Empfehlungen zur Antiemese (DGHO, 2019)
*außerhalb der Zulassung (*off-label*)

Versorgungsanalysen

Zunächst steigt der Bruttoumsatz sowie die DDD bis Mai 2017 an, um sich dann zwischen 100 und 150 DDD sowie einem Bruttoumsatz von etwa 7.000 € über mehrere Monate zu halten. Der höchste Stand wird im Dezember 2017 mit etwa 225 DDD und ca. 11.000 € Bruttoumsatz erreicht. Im Mai und Juni 2018 fallen die Verordnungen auf unter 50 DDD und einem Bruttoumsatz von ca. 2.000 €. Zum Ende des Jahres 2018 steigen die Zahlen wieder auf 200 DDD und einen Bruttoumsatz von etwa 10.000 €.

Abbildung 4.19.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Nabilon nach Monaten (2017 – 2018)



Wirkstoff und Pharmakologie

Nabilon ist ein vollsynthetisch hergestelltes „klassisches“ Cannabinoid mit leicht veränderter Molekülstruktur im Vergleich zu Delta-9-Tetrahydrocannabinol (Δ9-THC). Als „klassisch“ werden synthetische Cannabinoide bezeichnet, die die natürliche Cannabinoid-Ringstruktur behalten haben. Δ9-THC ist der pharmakologisch und toxikologisch relevanteste Inhaltsstoff der Hanfpflanze *Cannabis sativa L*. Die charakteristischste Gruppe der zahlreichen Inhaltsstoffen der Hanfpflanze ist die der Cannabinoide, typische C_{21}-Verbindungen, die nur in der Cannabispflanze vorkommen und deren Namen von der botanischen Bezeichnung der Pflanze abgeleitet wurde. Bekannt sind über 60 pflanzliche Cannabinoide, von denen allerdings nur Δ9-Tetrahydrocannabinol (Δ9-THC), Cannabidiol, Cannabigerol und Cannabichromen in größeren Mengen vorkommen. Für Δ9-THC findet sich im Zusammenhang mit der medizinischen Verwendung der Name Dronabinol. Dabei handelt es sich um das pharmakologisch wirksame (-)-*trans*-Isomer des Δ9-THC. Nabilon weist eine höhere Rezeptoraffinität auf als Δ9-THC und hat wie Δ9-THC psychotrope Eigenschaften (ElSohly, 2004; Pate, 2004).

Cannabinoide sind Liganden an CB1- und CB2-Rezeptoren des Endocannabinoidsystems; die wichtigsten körpereigenen Liganden sind Anandamid und 2-

Arachidonylglycerol. Den größten Teil ihrer vielfältigen Wirkungen üben Cannabinoide über Cannabinoidrezeptoren aus. Über CB1-Rezeptoren interagieren Cannabinoide im Zentralnervensystem mit einer Vielzahl von Neurotransmittern und Neuromodulatoren. Generell interagieren Cannabinoide auf komplexe Art und Weise mit einer Vielzahl von Neurotransmittern und Neuromodulatoren, was in Abhängigkeit von Person und Erkrankung auch zu gegensätzlichen Wirkungen führen kann. Daneben beeinflussen Cannabinoide hormonelle Prozesse und Zellen des Immunsystems (Grothenhermen, 2004).

Der Mechanismus der antiemetischen Wirkung der Cannabinoide ist nicht vollständig geklärt. Da die Blockade von CB1-Rezeptoren Erbrechen hervorruft, wird vermutet, dass sich im Brechzentrum des Gehirns (Area postrema) Cannabinoidrezeptoren befinden. In Tierstudien blockierten Cannabinoide auch Serotonin(5-HT3)-Rezeptoren. Dies wird ebenfalls als möglicher Wirkmechanismus für die antiemetische Wirksamkeit vermutet (Smith et al., 2015; Plasse, 2004).

Zulassung und Präparat

In Deutschland wurde Nabilon am 8. September 2015 vom BfArM bibliographisch zugelassen und kam am 1. Januar 2017 auf den Markt. Schon vor der nationalen Zulassung durch das BfArM waren Nabilon-Kapseln als Importware verkehrs- und verschreibungsfähig (Betäubungsmittelgesetz 1981, BMJV, 2019),. Bei der nationalen Zulassung handelt sich um eine sogenannte „*well-established*“-Zulassung, d.h. der Wirkstoff ist ein bekannter Stoff, für den anstelle von pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Prüfungen allgemeine wissenschaftliche Literatur vorgelegt wurde. Diese Art der Zulassung ist möglich, wenn der Wirkstoff in der EU seit mindestens zehn Jahren medizinisch verwendet wurde und Wirkungen und Nebenwirkungen bekannt und aus dem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial ersichtlich sind. Da Nabilon bereits in therapeutischen Dosen ein gewisses Suchtpotenzial aufweist, unterliegt es dem Betäubungsmittelgesetz.

Zugelassen ist Nabilon für die Indikation „Übelkeit und Erbrechen infolge einer Chemotherapie, wenn erwachsene Patienten auf andere antiemetische Behandlungen nicht adäquat ansprechen“. Bei Älteren und bei Patienten mit Herzerkrankungen müssen Nutzen und Risiken einer Anwendung besonders sorgfältig abgewogen werden, da das Mittel Tachykardie und orthostatische Hypotonie mit der Gefahr von Stürzen auslösen kann. Auch bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung und bei Patienten mit einer Abhängigkeitserkrankung in der Vorgeschichte ist eine besonders sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich. Patienten mit einer psychischen Erkrankung sollten Nabilon nicht bekommen (Fachinformation Canemes®, 2019).

Seit einer Gesetzesänderung vom 10.03.2017 ist auch eine *off-label*-Verordnung möglich, allerdings nur unter der Voraussetzung, dass „eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung im Einzelfall nicht zur Verfügung steht“ oder diese nicht zur Anwendung kommen kann (Ergänzung des § 31 SGB V um einen neuen Absatz 6).

Die Behandlung mit Nabilon-Kapseln sollte am Abend vor der ersten Applikation des Chemotherapeutikums beginnen. Zur Vermeidung von zentralnervösen Nebenwirkungen wird eine langsame Dosistitration empfohlen, indem die Therapie mit der niedrigen Dosierung von 1 mg pro Einnahmezeitpunkt begonnen wird. Die zweite Einnahme erfolgt ein bis drei Stunden vor der ersten Anwendung der Chemotherapie. Die Erhaltungsdosis liegt normalerweise bei zweimal täglich 1 bis 2 mg. Bei Bedarf ist eine Steigerung auf maximal dreimal täglich 2 mg möglich. Die Behandlung kann über den vollständigen Chemotherapie-Zyklus fortgeführt werden, falls notwendig auch bis zu 48 Stunden darüber hinaus (Fachinformation Canemes®, 2019).

Informationen zum Indikationsgebiet

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den am stärksten belastenden Nebenwirkungen einer medikamentösen Tumortherapie. Intensität und Dauer der Symptomatik sind abhängig von der Art der antineoplastischen Therapie, der Kombination mit anderen Medikamenten und patientenindividuellen Faktoren (DGHO, 2019).

Unterschieden werden akute und verzögerte Symptomatik sowie antizipatorisches Erbrechen. Als akut gelten Nausea und Emesis innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Tumortherapie, als verzögert, wenn die Symptomatik später als 24 Stunden nach Beginn der Tumortherapie auftritt und bis zu fünf Tage anhält. Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen sind die Folge einer klassischen Konditionierung: Es setzt schon im Voraus ein, bevor ein Medikament es überhaupt auslösen kann. Das Risiko für das Auftreten von antizipatorischem Erbrechen ist erhöht, wenn beim vorangegangenen Zyklus der Chemotherapie, die Symptome medikamentös nicht ausreichend unterbunden wurden. Konkrete Auslöser können externe Faktoren wie Geruch, Geschmack und visuelle Eindrücke sein oder auch psychische Faktoren wie Angst und Anspannung (DKG, 2017).

Wie lange das Erbrechen anhält und welche Form auftritt, hängt von dem jeweiligen Zytostatikum ab. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen bei medikamentöser Tumortherapie wird in vier Risikoklassen eingeteilt: hoch, moderat, gering und minimal.

Zu den minimal emetogenen Mitteln gehören zum Beispiel Bevacizumab, Fludarabin, Vinblastin, Vincristin und Vinorelbin. Bei diesen Wirkstoffen müssen weniger als 10% erbrechen. Niedrig emetogene Zytostatika (z. B. 5-Fluorouracil, Docetaxel, Etoposid, Mitoxantron, Paclitaxel, Topotecan) lösen bei 10 bis 30 von 100 Behandelten Übelkeit und Erbrechen aus; als mittelgradig emetogen gelten Wirkstoffe, bei denen 30 bis 90 von 100 Behandelten erbrechen müssen. Wirkstoffe wie Cisplatin, Carmustin, Dacarbastin und Cyclophosphamid in hoher Dosierung lösen so gut wie immer (bei mehr als 90 von 100 Behandelten) starke Übelkeit und Erbrechen aus und gelten deshalb als hoch emetogen (DKG, 2017).

Darüber hinaus verursacht eine fortgeschrittene Krebserkrankung häufig selbst Übelkeit und Erbrechen, vor allem bei Frauen und jungen Menschen sowie bei bestimmten Krebsformen wie Brust-, Pankreas- oder Magenkrebs.

Zu den wirksamsten antiemetischen Prophylaxemedikamenten gehören 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten, NK1-Rezeptor-Antagonisten und Glukokortikoide. In Kombination verabreicht können sie Erbrechen bei rund 80% der Patienten unter hoch emetogener Tumortherapie verhindern. Die Kontrolle der Übelkeit gelingt weniger gut, trotz Prophylaxe sind 40 bis 50 % der Patienten unter einer hoch emetogenen Tumortherapie betroffen (DGHO, 2019; DKG, 2017).

Wenn trotz leitliniengerechter antiemetischer Prophylaxe Übelkeit und Erbrechen im Rahmen einer Tumortherapie auftreten, kommen verschiedene Wirkstoffklassen infrage. Cannabinoide werden auch in dieser Situation nur als eine nachgeordnete Option gesehen (DKG, 2017; Hesketh et al., 2017; Navari & Aapro., 2016).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Für die bibliographische Zulassung von Nabilon waren keine eigenen Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien erforderlich. Stattdessen wurden entsprechende Literaturdaten für den Beleg von Wirksamkeit und Sicherheit vorgelegt (BfArM, 2018).

Anekdotische Beobachtungen, nach denen das Rauchen von Marihuana vor einer Chemotherapie Übelkeit und Erbrechen verminderte, waren Anlass zur Untersuchung der Cannabinoide als Antiemetika. Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen war einer der ersten in klinischen Studien untersuchten medizinischen Einsatzbereiche von Cannabis (AMB, 2015). Neben Nabilon wurde vor allem Dronabinol, das (-)-trans-Isomer des Δ9-THC, als Antiemetikum in klinischen Studien untersucht (Chow et al., 2020; Whiting et al., 2015).

Für Nabilon liegen zwar mehr als zehn randomisierte Studien vor, alle jedoch durchgeführt in den 1970 und 1980er Jahren, überwiegend im *cross-over*-Design und mit damals gebräuchlichen Antiemetika als Vergleichsgruppe (Prochlorperazin, Metoclopramid, Chlorpromazin, Domperidon). Diese Studien weisen im damaligen Studiensetting auf eine überlegene Wirksamkeit von Nabilon im Vergleich zu Plazebo und den damals üblichen Antiemetika hin, allerdings war der Unterschied nicht immer statistisch signifikant. Gleichzeitig war das Risiko für unerwünschte Wirkungen unter Nabilon erhöht und die Patienten brechen die Therapie aus diesem Grund häufiger ab als unter anderen Antiemetika (Garcia & Shamliyan, 2018; Smith et al., 2015; Whiting et al., 2015).

Studien mit den heutigen antiemetischen Standardregimen zur Prävention und Behandlung von Chemotherapie-induziertem Erbrechen und Übelkeit als Kontrolle (5HT3-Antagonisten/NK1-Rezeptorantagonisten/Dexamethason – abhängig vom emetogenen Potenzial der eingesetzten Chemotherapie) liegen nicht vor (a-t, 2017; Ware et al., 2008). Insgesamt entsprechen die Studien in der methodischen Durchführung und Berichterstattung nicht heutigen Qualitätsstandards. Die meisten Studien waren sehr klein (< 50 Patienten) und die Abbruchraten waren hoch. Als Endpunkte wurde die mittlere Reduktion emetischer Episoden in den ersten 24 Stunden, schweres Erbrechen und die Patientenpräferenz erhoben. Heutiger Standard bei der Endpunkterhebung ist dagegen *complete response* ist, d.h. kein Erbrechen und kein Gebrauch antiemetischer Notfallmedikation. Zudem unterscheiden sich in der heutigen Praxis die verwendeten Chemotherapie-Regime. Am entscheidendsten ist jedoch das vollständige Fehlen von randomisierten Studien für die zugelassene Indikation als *Rescue medication* bei schlechter Emesiskontrolle mit heutigen Standardregimen. Mangels Daten lässt sich der therapeutische Stellenwert von Nabilon daher nicht beurteilen.

Die am häufigsten berichteten Störwirkungen sind Benommenheit, Schwindelgefühl, Mundtrockenheit, Euphorie oder Dysphorie und Blutdruckabfall. Über weitere psychiatrische Störeffekte wie Schlaf- und Konzentrationsstörungen sowie Ataxie und Sehstörungen wird häufig berichtet, ferner auch über Depression, Halluzinationen und Psychose. Der Wirkstoff birgt zudem ein Abhängigkeitspotenzial und ein Interaktionspotential mit anderen psychoaktiven Wirkstoffen (atd, 2017; BfArM, 2017).

Leitlinienempfehlungen

Die Leitlinien internationaler und deutscher Krebsgesellschaften stimmen in den Grundprinzipien der antiemetischen Prophylaxe im Rahmen einer Tumortherapie überein (MASCC/ESMO: Herrstedt et al. 2017; ASCO: Hesketh et al., 2017; NCCN: Berger et al., 2017; DKG, 2017; DGHO, 2019). Ziel der medikamentösen Behand-

lung ist es, sowohl akute Übelkeit und Erbrechen als auch verzögert auftretendes Erbrechen und die länger anhaltende Übelkeit möglichst vollständig zu unterbinden.

Die Auswahl der antiemetischen Prophylaxe im Rahmen einer Tumortherapie richtet sich danach, wie stark emetogen die eingesetzten Zytostatika sind. Nur bei minimalem Emesisrisiko (< 10%) kann auf eine antiemetische Prophylaxe verzichtet werden. Bei Zytostatika, die nur schwache Übelkeit auslösen, sollen Glukokortikoide zum Einnehmen in niedriger Dosierung oder motilitätssteigernde Mittel wie Metoclopramid, Domperidon oder Alizaprid angewendet werden (DKG, 2017).

Bei Zytostatika, die als mäßig emetogen gelten, werden 5-HT3-Antagonisten (z. B. Granisetron, Ondansetron, Palonosetron) zusammen mit Dexamethason eingesetzt. Soll verzögert einsetzendes Erbrechen verhindert werden, reicht meist Dexamethason allein.

Bei hoch emetogenen Zytostatika (Emesisrisiko > 90%) werden 5-HT3-Antagonisten mit Dexamethason und einem Neurokininantagonisten (z. B. Aprepitant, Fosaprepitant, Netupitant) kombiniert, um das akute Erbrechen möglichst sicher zu vermeiden. Auch verzögert einsetzendes Erbrechen nach der Anwendung von stark Übelkeit verursachenden Zytostatika soll so verhindert werden.

In einigen Leitlinien verschiedener Krebsgesellschaften werden Cannabinoide als mögliche Reservemittel erwähnt, wenn trotz optimaler Antiemese Übelkeit und/oder Erbrechen auftritt (DGHO, 2019; DKG, 2017; Hesketh et al., 2017). An erster Stelle stehen jedoch andere Maßnahmen, wie die Überprüfung begünstigender Faktoren und die Überprüfung der leitliniengerechten Adhärenz (Hesketh, 2020; Navari & Aapro, 2016). Für die Situation eines Durchbrucherbrechens gibt es insgesamt nur wenige randomisierte Studien; am besten ist die Datenlage noch für Olanzapin. Als *Rescue*-Medikation zusätzlich zur Standardtherapie wird daher vorrangig Olanzapin (*off-label*) empfohlen, erst wenn dadurch keine ausreichende Wirkung erzielt wird, sollen Wirkstoffe einer anderen pharmakologischen Klasse eingesetzt werden. In der deutschen S3-Leitlinie werden neben Olanzapin zur *Rescue*-Antiemese Dopaminrezeptor-Antagonisten (z. B. Metoclopramid, Alizaprid), Benzodiazepine (Lorazepam, Alprazolam) und Antihistaminika (Dimenhydrinat) genannt; Cannabinoide werden auch in dieser Situation nur als eine nachgeordnete Option gesehen (DKG, 2017; Hesketh et al., 2017).

Bei antizipatorischem Erbrechen haben Cannabinoide keinen therapeutischen Stellenwert. Therapeutisch stehen bei der „erlernten“ Form des antizipatorischen Erbrechens primär psychologische Interventionen (Verhaltenstherapie) und Benzodiazepine zur Diskussion (DKG, 2017).

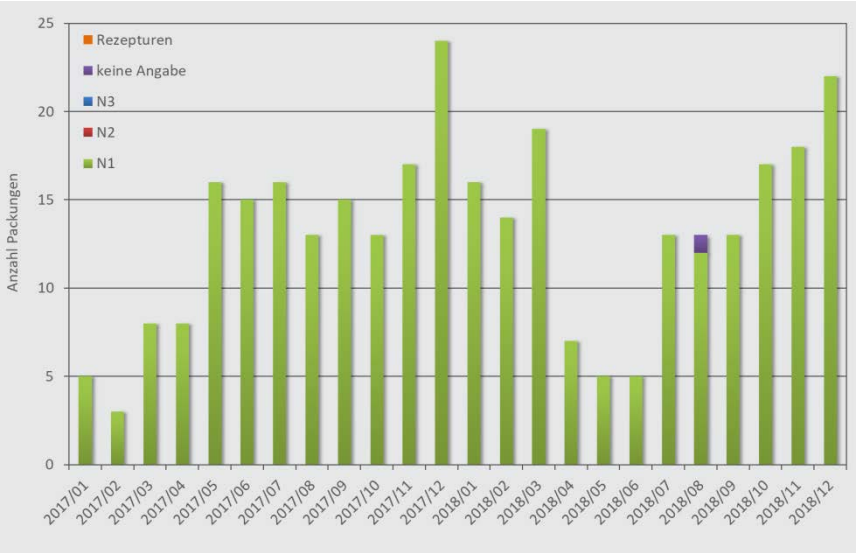
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Es erfolgte keine Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.

Versorgungsanalysen

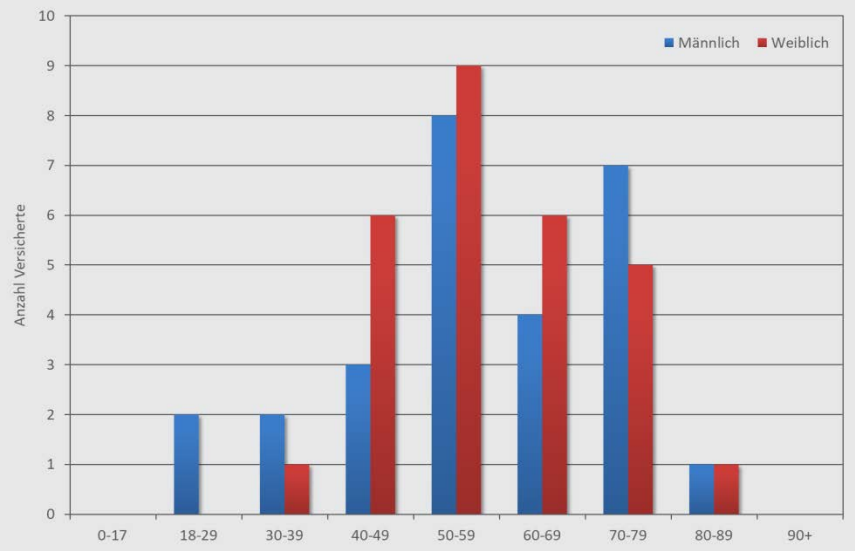
Im betrachteten Zeitraum schwankt das Verordnungsvolumen von Nabilon. So werden im Januar 2017 fünf Packungen verordnet, im Dezember 2017 wird der Maximalwert mit 24 Packungen erreicht und im Mai sowie Juni 2018 werden wieder fünf Packungen verordnet. Danach steigt die Anzahl der verordneten Packungen wieder an. Dabei werden fast ausschließlich N1-Packungen verordnet.

Abbildung 4.19.2: Anzahl verordneter Packungen Nabilon je Monat nach Packungsgrößen (2017 – 2018)



Entsprechend seiner Zulassung wird Nabilon ausschließlich an Erwachsene verordnet. Dabei ist eine höhere Verordnungshäufigkeit, sowohl bei Frauen, als auch bei Männern, im Alter von 50 bis 59 Jahren zu erkennen. Insgesamt wird Nabilon aber häufiger Frauen verordnet.

Abbildung 4.19.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Nabilon nach Alter und Geschlecht (2018)



Quellen

AMB – Der Arzneimittelbrief (2015). Cannabinoide als Arzneimittel. AMB 49(41).

a-t – arznei-telegramm (2017). Neu auf dem Markt: Nabilon (Canemes) gegen Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie. a-t 48, 42-43.

atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2017) Arzneimitteldatenbank des arznei-telegramm. Wirkstoff: Nabilon. Letzte Änderung: 12.5.2017. https://www.arznei-telegramm.de/, letzter Zugriff: 15.04.2020.

Berger MJ, Ettinger DS, Aston J, Barbour S, Bergsbaken J, Bierman PJ (2017). NCCN Guidelines Insights: Antiemesis, Version 2.2017. J Natl Compr Canc Netw. 15(7): 883-893.

BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2017). Zusammenfassung des Risikomanagement-Plans gemäß § 34 Absatz 1a Nr. 3 des Arzneimittelgesetzes(1).

BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2018). Öffentlicher Bewertungsbericht Canemes®. Nabilon. https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2018/05/07/2190890/O49e99b0b076247aca6f5de972452c0ea.pdf, letzter Zugriff: 24.02.2020.

BMJV – Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (2019). Betäubungsmittelgesetz (1981) in der Fassung der Bekanntmachung vom 1. März 1994 (BGBl. I S. 358), das zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 17. Dezember 2019 (BGBl. I S. 2850) geändert worden ist. https://www.gesetze-im-internet.de/btmg_1981/BJNR106810981.html, letzter Zugriff: 24.02.2020.

Chow R, Valdez C, Chow N, Zhang D, Im J, Sodhi E et al. (2020). Oral cannabinoid for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting-a systematic review and meta-analysis. Support Care Cancer 28: 2095–2103.

DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Klinische Onkologie (2019). Antiemese bei medikamentöser Tumortherapie. Leitlinie. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antiemese-bei-medikamentoeser-tumortherapie/@@guideline/html/index.html, letzter Zugriff: 24.04.2020.

DKG – Deutsche Krebsgesellschaft (2017). S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.1 – April 2017. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054OLl_S3_Supportiv_2017-05.pdf, letzter Zugriff: 27.01.2020.

DKG – Deutsche Krebsgesellschaft (2017). S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.3 – Februar 2020. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/, letzter Zugriff: 24.04.2020.

ElSohly MA (2004). Chemische Bestandteile von Cannabis. In: Grotenhermen F (Hrsg) Cannabis und Cannabinoide. Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches Potenzial. 2. Auflage. Bern: Verlag Hans Huber, 45-55.

Fachinformation Canemes® (2019). Fachinformation Canemes®. Stand der Information: Januar 2019.

Fachinformation Canemes® (2019). Fachinformation Canemes®. Stand der Information: Januar 2019. https://www.fachinfo.de/, letzter Zugriff: 27.07.2020.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer: 89-91.

Garcia JM & Shamliyan TA (2018). Cannabinoids in Patients with Nausea and Vomiting Associated with Malignancy and Its Treatments. Am J Med 131(7): 755-759.e2.

Grotenhermen F (2004). Die Wirkung von Cannabis und der Cannabinoide. In: Grotenhermen F (Hrsg.) Cannabis und Cannabinoide. Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches Potenzial. 2. Auflage. Bern: Verlag Hans Huber, 75-88.

Herrstedt J, Roila F, Warr D, Celio L, Navari RM, Hesketh PJ, Chan A, Aapro MS. 2016 Updated MASCC/ESMO Consensus Recommendations: Prevention of Nausea and Vomiting Following High Emetic Risk Chemotherapy. Support Care Cancer. 2017 Jan;25(1):277-288.

Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA et al. (2017). Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 35(28): 3240-3261.

Hesketh PJ (2020). Prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults. UptoDate. Stand: 8. März 2020. https://www.uptodate.com/, letzter Zugriff: 15.4.2020.

Lauer-Fischer (2020). WebApo. Preise gemäß Lauer-Taxe-Stand: 1.1.2020.

Lauer-Fischer (2020). WebApo. Preise gemäß Lauer-Taxe-Stand: 1.1.2020. https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe, letzter Zugriff: 15.02.2020.

Navari RM & Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (2016). N Engl J Med 374 (14): 1356-67.

Pate DWF (2004). Taxonomie der Cannabinoide. In: Grotenhermen F (Hrsg) Cannabis und Cannabinoide. Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches Potenzial. 2. Auflage. Bern: Verlag Hans Huber, 33-43.

Plasse T (2004). Antiemetische Effekte. In: Grotenhermen F (Hrsg.) Cannabis und Cannabinoide. Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches Potenzial, 2. Auflage. Bern: Verlag Hans Huber, 217-234.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2019). Arzneistoffe Nabilon|Canemes®|17|2014. https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/nabiloncanemesr142017/, letzter Zugriff: 15.03.2020.

Smith LA, Azariah F, Lavender VTC, Stoner NS, Bettiol S (2015). Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev 2015(11).

Ware MA, Daeninck P, Maida V (2008). A review of nabilone in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Ther Clin Risk Manag 4(1): 99-107.

Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV et al. (2015). Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 313(24): 2456-73.

4.20 Niraparib

Handelsname: Zejula® **Indikation: Karzinom der Ovarien oder der Tuben, primäre Peritonealkarzinose** **ATC-Code: L01XX54** **Darreichungsform: Hartkapseln**	**Pharmazeutischer Unternehmer: TESARO (Anbieter in D: GlaxoSmithKline)** **Markteinführung: Dezember 2017** **DDD: 0,3 g** **O, ▼**

Bewertung

Zejula® wurde im November 2017 zentralisiert in Europa zugelassen als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Frauen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen serösen Karzinoms der Eierstöcke, der Eileiter oder des Bauchfells, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden (EMA, 2017). Die *Orphan-Designation* für Niraparib (EU/3/10/760) wurde bereits 2010 durch die Europäische Kommission zur Behandlung des Ovarialkarzinoms erteilt, da es nur wenige Patientinnen mit Ovarialkarzinom gibt (EMA, 2013; EC, 2010).

Die Markteinführung von Zejula® in Deutschland erfolgte im Dezember 2017 (Lauer-Fischer, 2020). Das Arzneimittel ist als Hartkapseln verfügbar. Die Dosierung beträgt 300 mg Gesamttagesdosis. Die Einnahme unmittelbar vor dem Schlafengehen kann helfen, Übelkeit zu vermeiden (Fachinformation Zejula®, 2019).

Niraparib inhibiert die humanen Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-Enzyme (PARP-1 und PARP-2). PARP-Enzyme sind an der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen beteiligt. Für die PARP-induzierte Reparatur muss sich PARP nach der Chromatin-Modifikation von der DNA dissoziieren, um den Zugang für die Basenexzisionsreparatur-Enzyme zu erleichtern. Niraparib bindet an DNA-assoziierte PARP und verhindert die Dissoziation, wodurch die Reparatur von Einzelstrangbrüchen blockiert und vermehrt Doppelstrangbrüche verursacht werden. In gesunden Zellen erfolgt in solchen Fällen eine Reparatur durch homologe Rekombinationsreparatur (HRR). Bei Krebsarten, denen funktionelle Komponenten der HRR fehlen, z. B. mit *BReast-CAncer*(BRCA)1/2-Mutationen wie bei Mammakarzinom und Ovarialkarzinom fehlt jedoch eine intakte homologe Rekombination für eine fehlerfreie Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen, so dass eine PARP-Hemmung in BRCA-defizienten Tumorzellen zu einer Akkumulation von unreparierten Doppelstrangbrüchen führt. Zudem werden alternative, fehleranfällige Wege aktiviert, die zu erhöhter genomischer Instabilität führen. Nach mehreren Replikationsrunden kann die genomische Instabilität so groß werden, dass die Krebszelle zu Grunde geht (Fricke et al., 2018). Eine erhöhte Zytotoxizität von Niraparib wurde *in vitro* in

Tumorzelllinien sowohl mit als auch ohne Defizienz der BRCA-1- und -2-Tumorsuppressorgene beobachtet (Fachinformation Zejula®, 2019).

Die initiale Zulassung von Zejula® beruhte auf einer multizentrischen, doppelblinden randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie: NOVA (ENGOT-OV16; NCT01847274, Sponsor: Tesaro) (EMA, 2017).

In die NOVA-Studie wurden Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose eingeschlossen, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befanden. Die Studie bestand aus zwei unabhängigen Kohorten: Patientinnen mit einer gesicherten Keimbahn-BRCA-Mutation (gBRCAmut, n = 203; 65 davon im Placebo-Arm) und Patientinnen ohne Keimbahn-BRCA-Mutation (non-gBRCAmut, n = 350; 116 davon im Placebo-Arm). Nach einer Screening-Phase von bis zu 28 Tagen erfolgte eine zentrale 2:1-Randomisierung auf Niraparib oder Placebo. In der verblindeten Behandlungsphase erhielten die Patientinnen durchgehend von Tag 1 des Zyklus 1 an täglich 300 mg Niraparib oder Placebo oral in direkt aufeinanderfolgenden, jeweils 28-tägigen Zyklen. Die Patientinnen verblieben in ihrem jeweiligen Behandlungsarm bis zu Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung, Nichterscheinen zur Nachuntersuchung oder Tod, je nachdem, was zuerst eintrat (Mirza et al., 2016).

Die Studie läuft noch und das geplante Studienende ist Juni 2020 (clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01847274). Das mediane Alter lag zwischen 57 und 63 Jahren und die Mehrheit der Patientinnen hatte zum Zeitpunkt der Diagnose ein Ovarialkarzinom im Stadium III oder IV. Etwa die Hälfte der Patientinnen der gBRCAmut-Kohorte und ein Drittel der Patientinnen der non-gBRCAmut-Kohorte hatten bereits drei oder mehr Chemotherapielinien erhalten (Mirza et al., 2016).

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (*Progression-free Survival*, PFS). Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. Patienten-berichtete Endpunkte (*Patient-Reported Outcomes*, PRO), die Zeit bis zur ersten Folgechemotherapie (*Time to first subsequent therapy*, TFST), PFS2 (die Zeit von der Randomisierung bis zur Progression während der nächsten Krebstherapie nach der Studienbehandlung oder bis zum Tod), die Zeit bis zur zweiten Folgechemotherapie und das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS), sowie die Sicherheit von Niraparib erhoben (Mirza et al., 2016).

Zum Zeitpunkt des für die Zulassung vorgelegten Datenschnitts (30.05.2016) betrug das mediane PFS in der gBRCAmut-Kohorte 21,0 Monate (95 % KI [12,9; n.e.]) unter Niraparib und 5,5 Monate (95 % KI [3,8; 7,2]) unter Placebo (*Hazard Ratio* (HR) 0,27, 95 % KI [0,17; 0,41], p < 0,0001). Die mediane TFST belief sich auf 21,0

Monate (95 % KI [17,5; n.e.]) unter Niraparib und auf 8,4 Monate (95 % KI [6,6; 10,6]) unter Placebo. Zu diesem Zeitpunkt waren die OS-Daten noch unreif, das mediane OS war noch nicht erreicht. In der Analyse der PRO u. a. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (EMA, 2017).

In der gesamten non-gBRCAmut-Kohorte betrug das PFS 9,3 Monate (95 % KI [7,2; 11,2]) unter Niraparib und 3,9 Monate (95 % KI [3,7; 5,5]) unter Placebo (HR 0,45, 95 % KI [0,34; 0,61], p < 0,0001). Die mediane TFST betrug 11,8 Monate (95 % KI [9,7; 13,1]) unter Niraparib und 7,2 Monate (95 % KI [5,7; 8,5]) unter Placebo (EMA, 2017). Die non-gBRCAmut-Kohorte wurde auf Homologe Rekombinationsdeffizienz (HRD) des Tumors getestet und die Patientinnen mit einem positiven Ergebnis wurden separat ausgewertet. In der Subgruppe der HRD-positiven Patientinnen betrug das mediane PFS 12,9 Monate (95 % KI [8,1; 15,9]) unter Niraparib und 3,8 Monate (95 % KI [3,5; 5,7]) unter Placebo (HR 0,37, 95 % KI [0,25; 0,56], p < 0,0001) (Mirza et al., 2016).

Zu diesem Zeitpunkt waren die OS-Daten für die non-gBRCAmut-Kohorte noch unreif, das mediane OS war noch nicht erreicht (EMA, 2017). Die stratifizierte Analyse des OS zeigte in beiden Kohorten (gBRCAmut und non-gBRCAmut) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Niraparib und Placebo (HR 0,91; 95 % KI [0,36; 2,28] bzw. HR 0,74; 95 % KI [0,45; 1,20]).

PRO wurden in der Studie anhand von *European Quality of Life 5 Dimensions* (EQ-5D-VAS) und *Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy*(CIPN)-Questionnaire erhoben. Die Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte zudem auf Basis des *Functional Assessment of Cancer Therapy*(FOSI)-Fragebogens zur Beurteilung Eierstockkrebs-bezogener Symptome. In der Analyse der PRO u. a. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Oza et al., 2018).

UAE, die bei ≥ 10 % der Patientinnen unter Niraparib auftraten, waren Übelkeit, Thrombozytopenie, Ermüdung bzw. Asthenie, Anämie, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerz, Neutropenie, Schlaflosigkeit, Kopfschmerz, verminderter Appetit, Nasopharyngitis, Diarrhö, Dyspnoe, Hypertonie, Dyspepsie, Rückenschmerzen, Schwindelgefühl, Husten, Harnwegsinfektion, Arthralgie, Palpitationen und Geschmacksstörung. Unter Niraparib traten schwere UAE vom Grad 3-4 CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) bei 272 (74,1 %) Patientinnen auf, unter Placebo bei 41 (22,9 %) Patientinnen. Die häufigsten schweren UAE (Grad 3-4 CTCAE) unter Niraparib waren Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Hypertonie, Fatigue und erniedrigte Neutrophilenanzahl. Schwerwiegende UAE (*Serious Adverse Events*) traten bei 110 (30,0 %) unter Niraparib und 27 (15,1 %)

unter Placebo auf (EMA, 2016). Fatale UAE (Grad 5 CTCAE) wurden nicht berichtet (Mirza et al., 2016).

Die initiale Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Zejula® begann im Dezember 2017. Durch die Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel galt der **Zusatznutzen automatisch als belegt**. Am 7. Juni 2018 beschloss der G-BA, dass das Ausmaß „des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens“ von Niraparib unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung **nicht quantifizierbar** ist. Die Entscheidung erfolgte auf der Basis der Zulassungsstudie NOVA (G-BA, 2018).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lag keine statistisch signifikante Verlängerung des OS im Niraparib-Arm gegenüber dem Kontrollarm in beiden Kohorten (gBRCAmut und non-gBRCA-mut) der NOVA-Studie vor, da die Überlebensdaten aus Sicht des G-BA als unreif zu betrachten und daher mit Vorsicht zu interpretieren waren. Zur sicheren Beurteilung des Endpunktes wollte der G-BA die finale Auswertung abwarten. Die Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen zeigte einen deutlichen Nachteil für Niraparib bezüglich der schweren UAE (CTCAE-Grad ≥ 3), der schwerwiegenden UAE und der UAE, die zum Abbruch der Behandlung führten. Im Ergebnis stufte der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Niraparib als **nicht quantifizierbar** ein. Der G-BA wies darauf hin, dass derzeit noch nicht beurteilt werden kann, inwieweit sich einerseits die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen und andererseits das verlängerte PFS auf das OS auswirken (G-BA, 2018).

Der Beschluss wurde vom G-BA bis zum 1. Oktober 2020 **befristet** in Verbindung mit der Forderung der Vorlage der finalen Analyse der NOVA-Studie, die nach Aussage des pharmazeutischen Unternehmers im zweiten Quartal 2020 stattfinden soll (G-BA, 2018).

Im Oktober 2019 wurde eine **neue Nutzenbewertung** nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V für Niraparib initiiert, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Mio. € überstiegen hatte. Als zVT legte der G-BA Olaparib oder beobachtendes Abwarten fest. Am 2. April 2020 beschloss der G-BA, dass der Zusatznutzen von Niraparib **nicht belegt** ist (G-BA, 2020).

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib gegenüber der zVT Olaparib legte der pU einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo mit einer Studie mit Niraparib (NOVA; Mirza et al., 2016) und zwei Studien mit Olaparib (SOLO2 und Studie 19) vor.

Die Studie 19 (NCT00753545; Sponsor: AstraZeneca) war eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie, in die 265 erwachsene Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines *high-grade* serösen Ovarialkarzinoms eingeschlossen wurden, die auf die vorangehende Platin-haltige Chemotherapie komplett oder partiell angesprochen hatten. Der Einschluss erfolgte unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus der Patientinnen. Die Patientinnen wurden 1:1 in den Olaparib-Arm (n = 136) oder in den Placebo-Arm (n = 129) randomisiert, stratifiziert nach Zeit bis Krankheitsprogression nach der letzten Dosis der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss (> 6 bis 12 Monate versus > 12 Monate), objektivem Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (komplett versus partiell) und jüdischer Abstammung (ja versus nein) (Ledermann et al., 2016).

Die Studie SOLO2 (ENGOT-Ov21; NCT01874353; Sponsor: AstraZeneca) ist eine noch laufende, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie, in die 295 erwachsene Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines *high-grade* serösen oder nicht serösen Ovarialkarzinoms eingeschlossen wurden, die auf die vorangehende Platin-haltige Chemotherapie angesprochen hatten, und eine BRCA-Mutation aufwiesen. Die 2:1-Randomisierung auf Olaparib (n = 196) oder Placebo (n = 99) erfolgte stratifiziert nach dem Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie (komplett versus partiell) und nach der Zeit bis Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss (> 6 bis 12 Monate versus > 12 Monate) (Pujade-Lauraine et al., 2017).

Der pU führte den adjustierten indirekten Vergleich separat für drei Teilpopulationen durch: Patientinnen mit einer BRCA-Keimbahnmutation (gBRCA), Patientinnen mit BRCA-Mutationen jeglicher Art (BRCAm) sowie Patientinnen ohne BRCA-Mutationen (BRCAwt). Dieses Vorgehen wurde vom G-BA als nicht sachgerecht eingestuft (G-BA, 2020). Weiterhin ergab sich aus Sicht des G-BA aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials für alle relevanten Endpunkte keine hinreichende Ergebnissicherheit für einen indirekten Vergleich. Vor diesem Hintergrund wurde vom IQWiG in seiner Dossierbewertung ein adjustierter indirekter Vergleich unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtpopulationen der Studien selbst errechnet, indem die Studien SOLO2 und Studie 19 im Rahmen einer metaanalytischen Zusammenfassung betrachtet wurden. Dieser Vergleich wurde vom G-BA für die Nutzenbewertung herangezogen (G-BA, 2020).

Aus dem adjustierten indirekten Vergleich ergaben sich Ergebnisse zur Mortalität (OS) und zu Nebenwirkungen. In der Endpunktkategorie Mortalität zeigte sich für den Endpunkt OS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und

Olaparib (HR 0,99; 95 % KI [0,61-1,60], p = 0,956). In der Endpunktkategorie Morbidität lagen keine verwertbaren Daten vor, da bezüglich des Endpunkts Gesundheitszustand erhebliche Unterschiede in der Nachbeobachtungsstrategie zwischen den Studien NOVA und SOLO2 vorlagen und die entsprechenden Analysen somit nicht vergleichbar waren. Weiterhin konnten die Daten zur Symptomatik aufgrund fehlender Ergebnissicherheit nicht herangezogen werden, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen ebenfalls keine verwertbaren Daten vor. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich für den Endpunkt schwere UAE (CTCAE Grad ≥ 3) ein Nachteil von Niraparib gegenüber Olaparib. Die Daten zu spezifischen UAE waren nicht verwertbar, sodass nicht bewertet werden konnte, welche Nebenwirkungen im Detail für den Nachteil verantwortlich sind. Die Ergebnisse zu den Endpunkten schwerwiegende UAE sowie Abbruch wegen UAE wiesen auf keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib hin. In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Niraparib gegenüber Olaparib **nicht belegt** ist (G-BA, 2020).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
2. PARP-Inhibitor nach Olaparib	erster G-BA-Beschluss: ZN nicht quantifizierbar; Neubewertung nach Überschreitung der 50 Mio.€-Grenze: ZN nicht belegt	kein Kostenvergleich, da *Orphan*-Arzneimittel; Verfahren wegen Überschreitens der 50-Mio.-€-Umsatzgrenze

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	Umstrittenes Therapieprinzip	–	Nothing new	Schrittinnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Niraparib	**300 mg 1x tgl.**	**365**	**107.084,61 €**
zVT			
Olaparib	300 — 400 mg 2x tgl.	365	87.732,18 €
Beobachtendes Warten	nicht bezifferbar		nicht bezifferbar

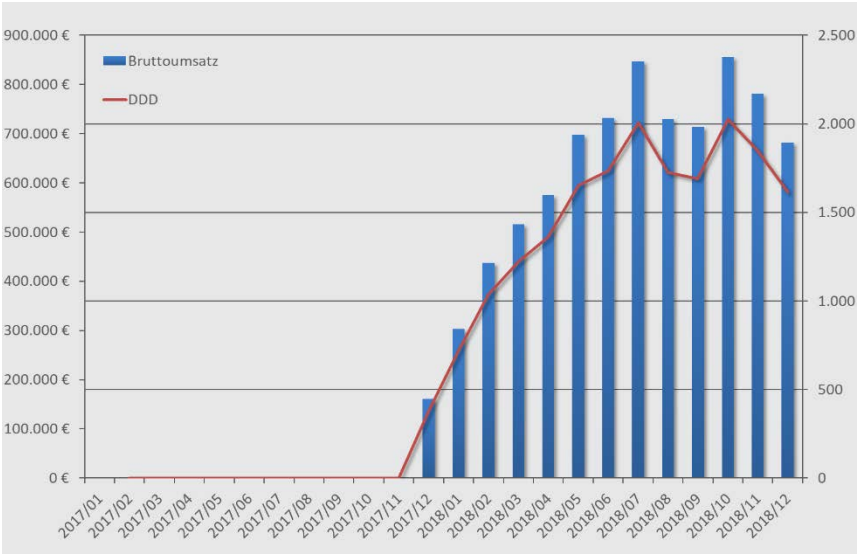
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

Versorgungsanalysen

Nach der Markteinführung von Niraparib im Dezember 2017 stieg das Verordnungsvolumen innerhalb von sechs Monaten sehr stark an und erreichte im Juli 2018 ein Niveau von über 2.000 DDD pro Monat. Es muss dazu berücksichtigt werden, dass sich das zu behandelnde Patientenkollektiv aus einigen wenigen Patientinnen zusammensetzt, da es sich beim Ovarialkarzinom um eine seltene Erkrankung handelt. Insgesamt wurden 2018 189 Patientinnen mit Niraparib behandelt, die meisten davon im Alter über 50 Jahre.

Die Beschlussfassung des G-BA im Juni 2018 und die Zuerkennung eines **nicht quantifizierbaren Zusatznutzens** des *Orphan*-Arzneimittels haben das Verordnungsvolumen nicht beeinflusst. Der Einfluss des Erstattungsbetrages für Zejula®, der ab dem 15.5.2019 galt und eine Preisreduktion um etwa 31 % bewirkte, kann anhand dieser Daten nicht dargestellt werden. Aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. € Umsatzgrenze wurde 2020 eine erneute Nutzenbewertung initiiert, aus der eine Neuverhandlung des Erstattungsbetrags im Jahr 2020 resultieren wird. Davon ist eine weitere Absenkung des Erstattungsbetrags von Zejula® zu erwarten.

Abbildung 4.20.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Niraparib nach Monaten (2017 – 2018)



Wirkstoff und Pharmakologie

Niraparib inhibiert die humanen Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-Enzyme (PARP-1 und PARP-2). PARP-Enzyme sind an der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen beteiligt. Für die PARP-induzierte Reparatur muss sich PARP nach der Chromatin-Modifikation von der DNA dissoziieren, um den Zugang für die Basenexzisionsreparatur(BER)-Enzyme zu erleichtern. Niraparib bindet an DNA-assoziierte PARP und verhindert die Dissoziation von PARP, wodurch die Reparatur von Einzelstrangbrüchen durch kompetitive Bindung an die NAD-Substratbindungsdomäne von PARP blockiert wird. Während der DNA-Replikation in der S-Phase kommt es dadurch vermehrt zu Doppelstrangbrüchen. In gesunden Zellen erfolgt in solchen Fällen eine Reparatur durch homologe Rekombinationsreparatur (HRR). Bei Krebsarten, denen funktionelle Komponenten der HRR fehlen, z. B. mit *BReast-CAncer*(BRCA)1/2-Mutationen wie bei Mammakarzinom und Ovarialkarzinom, fehlt jedoch eine intakte homologe Rekombination für eine fehlerfreie Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen, so dass eine PARP-Hemmung in BRCA-defizienten Tumorzellen zu einer Akkumulation von unreparierten Doppelstrangbrüchen führt. Zudem werden alternative, fehleranfällige Wege aktiviert, die zu erhöhter genomischer Instabilität führen. Nach mehreren Replikationsrunden kann die genomische Instabilität so groß werden, dass die Krebszelle zu Grunde geht, da Krebszellen im

Verhältnis zu normalen Zellen eine hohe Last an DNA-Schäden aufweisen. Das entspricht dem Konzept der synthetischen Letalität (Fricke et al., 2018). In BRCA-defizienten Tumorzellen hemmt Niraparib PARP-1 und PARP-2 im niedrigen nanomolaren Bereich (IC50 3,8 und 2,1 nmol/l) und ist damit fast 100-fach wirksamer als in nichtmutierten Zellen. Maximale Plasmaspiegel werden 1–3 Stunden nach oraler Gabe von Niraparib erreicht. Primärer Stoffwechselweg ist der Abbau über Carboxylesterasen mit anschließender Glucuronidierung. Niraparib und seine Metaboliten werden sowohl biliär wie renal mit einer mittleren terminalen Eliminationshalbwertszeit von 48 bis 51 Stunden eliminiert. Eine erhöhte Zytotoxizität von Niraparib wurde in vitro in Tumorzelllinien sowohl mit als auch ohne Defizienz der BRCA-1- und -2-Tumorsuppressorgene beobachtet (Fachinformation Zejula®, 2019).

Zulassung und Präparat

Zejula® wurde im November 2017 zentralisiert in Europa zugelassen als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Frauen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen serösen Karzinoms der Eierstöcke, der Eileiter oder des Bauchfells, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden (EMA, 2017). Die *Orphan-Designation* für Niraparib (EU/3/10/760) wurde bereits 2010 durch die Europäische Kommission zur Behandlung des Ovarialkarzinoms erteilt, da es nur wenige Patientinnen mit Ovarialkarzinom gibt (EMA, 2013; EC, 2010).

Die Markteinführung von Zejula® in Deutschland erfolgte im Dezember 2017 (Lauer-Fischer, 2020). Das Arzneimittel ist als Hartkapseln verfügbar. Die Dosierung beträgt 3 Hartkapseln á 100 mg einmal pro Tag entsprechend einer Gesamttagesdosis von 300 mg, die jeden Tag zur etwa gleichen Tageszeit eingenommen werden sollte. Die Kapseln sollten unabhängig von den Mahlzeiten im Ganzen mit Wasser geschluckt werden und nicht zerkaut oder zerdrückt werden. Die Einnahme unmittelbar vor dem Schlafengehen kann helfen, Übelkeit zu vermeiden (Fachinformation Zejula®, 2019).

Informationen zum Indikationsgebiet

Auf Ovarialkarzinome entfallen in Deutschland etwa ein Drittel aller bösartigen Neubildungen der weiblichen Genitale und die Hälfte aller Sterbefälle an Krebserkrankungen dieser Organe. Die Erkrankungsraten steigen bis zum 85. Lebensjahr kontinuierlich an, das mittlere Erkrankungsalter beträgt 68 Jahren. Bösartige Tumoren der Eierstöcke sind histologisch überwiegend mäßig bis schlecht differenzierte seröse Adenokarzinome. Einige seltene Formen wie z. B. Keimzelltumoren treten bereits bei Kindern und jungen Frauen auf. Die Erkrankungs- und Sterberaten haben in Deutschland seit der Jahrtausendwende weiter abgenommen, auch

die absoluten Zahlen der Neuerkrankungen sind rückläufig (RKI, 2017). Die Überlebensaussichten von Patientinnen mit Ovarialkarzinomen sind bedingt durch die häufig erst in spätem Stadium gestellte Diagnose (76 % im Stadium III/IV) relativ schlecht. Das relative 5-Jahres-Überleben liegt derzeit bei 43 %. Ovarialkarzinome waren 2016 mit 7350 Neuerkrankungen und 5486 Todesfällen in Deutschland der zweithäufigste maligne Genitaltumor nach dem Endometriumkarzinom (RKI, 2017).

Ovarialkarzinome bleiben i. d. R. lange asymptomatisch, so dass die Diagnose bei den meisten Patientinnen erst im fortgeschrittenen Stadium mit Ausbreitung des Karzinoms im Peritoneum erfolgt. Standardtherapie ist eine Operation mit maximaler Tumorreduktion (Hysterektomie, bilaterale Salpingo-Oophorektomie, Netzresektion) und eine Platin-basierte Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel. Über 75 % der Patientinnen entwickeln allerdings eine Chemoresistenz mit vielen Rezidiven und zunehmend kürzeren krankheitsfreien Intervallen. Seit 2011 ist zusätzlich die antiangiogene Therapie mit Bevacizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung des fortgeschrittenen epitheliale Ovarialkarzinoms zugelassen (Fricke et al., 2018).

Die Art der Rezidivbehandlung wird beim Ovarialkarzinom von verschiedenen Faktoren bestimmt. Neben der Präferenz der Patientinnen, Alter und Belastbarkeit spielen auch genetische Faktoren, wie der BRCA-Mutationsstatus, zurückliegende Gabe von antiangiogenetischen Substanzen oder PARP-Inhibitoren und tumorbiologische Aspekte sowie das therapiefreie Intervall eine Rolle. Die kalendarische Einteilung mit einem fixen Zeitraum von sechs Monaten und ausschließlicher Berücksichtigung des Platin-freien Intervalls wird i. d. R. herangezogen, wird aber heute als nicht mehr ausreichend angesehen. Als Platin-sensitives Ovarialkarzinom gilt die Erkrankung, die primär auf eine platinhaltige First-line-Chemotherapie anspricht und ein Rezidiv frühestens sechs Monate nach Abschluss der Platinhaltigen Chemotherapie zeigt. Ziel der Behandlung beim Platin-sensitiven Rezidiv ist eine Verlängerung des PFS bzw. auch des OS (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die initiale Zulassung von Zejula® beruhte auf eine multizentrische, doppelblinde randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie: NOVA (ENGOT-OV16; NCT01847274, Sponsor: Tesaro) (EMA, 2017).

In die NOVA-Studie wurden Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensitiven Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose eingeschlossen, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett

oder partiell) befinden. Die Studie bestand aus zwei unabhängigen Kohorten: Patientinnen mit einer gesicherten Keimbahn-BRCA-Mutation (gBRCAmut, n = 203; 65 davon im Placebo-Arm) und Patientinnen ohne Keimbahn-BRCA-Mutation (non-gBRCAmut, n = 350; 116 davon im Placebo-Arm). Nach einer Screening-Phase von bis zu 28 Tagen erfolgte eine zentrale 2:1-Randomisierung auf Niraparib oder Placebo innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Platin-basierten Therapie und innerhalb von 72 Stunden vor der ersten Dosis der Studienmedikation. In der verblindeten Behandlungsphase erhielten die Patientinnen durchgehend von Tag 1 des Zyklus 1 an täglich 300 mg Niraparib oder Placebo oral in direkt aufeinanderfolgenden, jeweils 28-tägigen Zyklen. Die Patientinnen verblieben in ihrem jeweiligen Behandlungsarm bis zu Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung, Nichterscheinen zur Nachuntersuchung oder Tod, je nachdem, was zuerst eintrat (Mirza et al., 2016).

Die Patientinnen wurden nach Behandlungsende alle 3 Monate nachbeobachtet. Der Einschluss der ersten Patientin in die Studie erfolgte am 26. August 2013, der Einschluss der letzten Patientin in die Studie ist nicht berichtet. Die Studie läuft noch und das geplante Studienende ist Juni 2020 (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01847274). Das mediane Alter lag zwischen 57 und 63 Jahren und die Mehrheit der Patientinnen hatte zum Zeitpunkt der Diagnose Ovarialkarzinom im Stadium III oder IV. Etwa die Hälfte der Patientinnen der gBRCAmut-Kohorte und ein Drittel der Patientinnen der non-gBRCAmut-Kohorte hatten bereits drei oder mehr Chemotherapielinien erhalten (Mirza et al., 2016).

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (*Progression-free Survival*, PFS). Der Krankheitsverlauf wurde durch eine unabhängige radiologische Untersuchung und durch eine zentrale Untersuchung durch den verblindeten Studienarzt, beurteilt. Als sekundäre Endpunkte wurden z. B. erhoben Patientenberichtete Endpunkte (*Patient-reported Outcomes*, PRO), die Zeit bis zur ersten Folgechemotherapie (*Time to first subsequent therapy*, TFST), PFS2 (die Zeit von der Randomisierung bis zur Progression während der nächsten Krebstherapie nach der Studienbehandlung oder bis zum Tod), die Zeit bis zur zweiten Folgechemotherapie und das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) sowie die Sicherheit von Niraparib (Mirza et al., 2016).

Zum Zeitpunkt des für die Zulassung vorgelegten Datenschnitts (30.05.2016) betrug das mediane PFS in der gBRCAmut-Kohorte 21,0 Monate (95 % KI [12,9; n.e.]) unter Niraparib und 5,5 Monate (95 % KI [3,8; 7,2]) unter Placebo (*Hazard Ratio* (HR) 0,27, 95 % KI [0,17; 0,41], p < 0,0001). Die mediane TFST belief sich auf 21,0 Monate (95 % KI [17,5; n.e.]) unter Niraparib und auf 8,4 Monate (95 % KI [6,6; 10,6]) unter Placebo. Zu diesem Zeitpunkt waren die OS-Daten noch unreif, das

mediane OS war noch nicht erreicht, da in der gBRCAmut-Kohorte sich lediglich 24 Tode (10 im Niraparib-Arm und 8 im Placebo-Arm) ereignet hatten. In der Analyse der PRO u. a. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (EMA, 2017).

In der gesamten non-gBRCAmut-Kohorte betrug das PFS 9,3 Monate (95 % KI [7,2; 11,2]) unter Niraparib und 3,9 Monate (95 % KI [3,7; 5,5]) unter Placebo (HR 0,45, 95 % KI [0,34; 0,61], p < 0,0001). Die mediane TFST betrug 11,8 Monate (95 % KI [9,7; 13,1]) unter Niraparib und 7,2 Monate (95 % KI [5,7; 8,5]) unter Placebo (EMA, 2017). Die non-gBRCAmut-Kohorte wurde auf Homologe Rekombinationsdeffizienz (HRD) des Tumors getestet und die Patientinnen mit einem positiven Ergebnis wurden separat ausgewertet. In der Subgruppe der HRD-positiven Patientinnen betrug das mediane PFS 12,9 Monate (95 % KI [8,1; 15,9]) unter Niraparib und 3,8 Monate (95 % KI [3,5; 5,7]) unter Placebo (HR 0,37, 95 % KI [0,25; 0,56], p < 0,0001). Die mediane TFST war für diese Subgruppe unter Niraparib noch nicht erreicht und betrug 13,8 Monate (95 % KI [8,7; 24,6]) unter Placebo (Mirza et al., 2016).

Zu diesem Zeitpunkt waren die OS-Daten für die non-gBRCAmut-Kohorte noch unreif, das mediane OS war noch nicht erreicht, da sich lediglich 71 Tode (44 im Niraparib-Arm und 27 im Placebo-Arm) ereignet hatten (EMA, 2017). Die stratifizierte Analyse des OS zeigte in beiden Kohorten (gBRCAmut und non-gBRCAmut) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Niraparib und Placebo (HR 0,91; 95 % KI [0,36; 2,28] bzw. HR 0,74; 95 % KI [0,45; 1,20]).

PRO wurden in der Studie anhand von *European Quality of Life 5 Dimensions* (EQ-5D-VAS) und *Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy*(CIPN)-Questionnaire erhoben. Die Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte zudem auf Basis des *Functional Assessment of Cancer Therapy*(FOSI)-Fragebogens zur Beurteilung Eierstockkrebs-bezogener Symptome. Die Befragung der Patientinnen wurde von Beginn der Studie für die ersten 14 Zyklen alle 8 Wochen sowie 12 Wochen danach durchgeführt. Wenn eine Patientin aus der Studie austrat, erfolgte die Erhebung der PRO zum Zeitpunkt des Ausschlusses und 8 Wochen danach. In der Analyse der PRO u. a. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Oza et al., 2018).

UAE, die bei ≥ 10 % der Patientinnen unter Niraparib auftraten, waren Übelkeit, Thrombozytopenie, Ermüdung bzw. Asthenie, Anämie, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerz, Neutropenie, Schlaflosigkeit, Kopfschmerz, verminderten Appetit, Nasopharyngitis, Diarrhö, Dyspnö, Hypertonie, Dyspepsie, Rückenschmerzen, Schwindelgefühl, Husten, Harnwegsinfektion, Arthralgie, Palpitationen und

Geschmacksstörung. Unter Niraparib traten schwere UAE vom Grad 3-4 CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) bei 272 (74,1 %) der Patientinnen auf, unter Placebo bei 41 (22,9 %) Patientinnen. Die häufigsten schweren UAE unter Niraparib waren Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Hypertonie, Fatigue und erniedrigte Neutrophilenanzahl. Schwerwiegende UAE (*Serious Adverse Events*) traten bei 110 (30,0 %) unter Niraparib und 27 (15,1 %) unter Placebo auf (EMA, 2016). Fatale UAE (Grad 5 CTCAE) wurden nicht berichtet (Mirza et al., 2016).

Bei etwa 60 % der Patientinnen entwickelte sich unter Niraparib eine Thrombozytopenie, bei 34 % war sie schwer (Grad 3-4 CTCAE). Die mediane Zeitdauer bis zum Auftreten von Thrombozytopenien insgesamt bzw. vom Grad 3-4 CTCAE betrug 22 Tage bzw. 23 Tage. Die mediane Dauer von Thrombozytopenien aller Schweregrade betrug 23 Tage, bei schweren Thrombozytopenien vom Grad 3-4 CTCAE waren es im Median 10 Tage. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aufgrund thrombozytopenischer Ereignisse (Thrombozytopenien und Abnahme der Thrombozytenzahlen) wurde für 3 % der Patientinnen berichtet (Fachinformation Zejula®, 2019).

Etwa 50 % der Patientinnen entwickelten unter Niraparib Anämien, bei 25 % waren sie schwer (Grad 3-4 CTCAE). Die mediane Zeitdauer bis zum Auftreten von Anämien insgesamt betrug 42 Tage, bis zum Auftreten von schweren Anämien (Grad 3-4 CTCAE) im Median 85 Tage. Die mediane Dauer der Anämien aller Schweregrade betrug 63 Tage, bei schweren Anämien (Grad 3-4 CTCAE) waren es im Median 8 Tage. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aufgrund einer Anämie war bei 1 % der Patientinnen notwendig (Fachinformation Zejula®, 2019).

Bei 30 % der Patientinnen kam es unter Niraparib zu Neutropenien, und bei 20 % der Patientinnen traten schwere Neutropenien (Grad 3-4 CTCAE) auf. Die mediane Dauer bis zum Auftreten der Neutropenien insgesamt betrug 27 Tage und 29 Tage bis zum Auftreten schwerer Neutropenien (Grad 3-4 CTCAE). Die mediane Dauer der Neutropenien aller Schweregrade betrug 26 Tage und 13 Tage bei schweren Neutropenien (Grad 3-4 CTCAE). Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aufgrund einer Neutropenie war bei 2 % der Patientinnen notwendig (Fachinformation Zejula®, 2019).

Leitlinienempfehlungen

In der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology, ESMO) aus dem Jahr 2013 (Ledermann et al., 2013) wurden PARP-Inhibitoren nicht berücksichtigt, da sie noch nicht verfügbar waren. 2019 erschien eine Konsensusempfehlung der ESMO und der European Society of Gynaecologial Oncology (ESGO), in der PARP-Inhibitoren (Olaparib,

Niraparib und Rucaparib) als Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf eine zweite oder höhere Platin-basierte Behandlungslinie empfohlen wird, da sie einen belegten Nutzen in Bezug auf die Verlängerung der PFS gezeigt hatte. Der Nutzen einer solchen Behandlung soll am größten bei Patienten mit einer BRCA-Mutation, aber nicht darauf beschränkt, sein (Colombo et al., 2019).

In der amerikanischen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN Guidelines) sind alle PARP-Inhibitoren als Behandlungsoption aufgeführt (Armstrong et al., 2019). Allerdings wird hier Olaparib als Mittel der Wahl empfohlen, insbesondere aufgrund der Zulassung für deutlich breitere Anwendungsgebiete als Niraparib und Rucaparib in den USA, aber auch aufgrund der besseren Ergebnisse in klinischen Studien.

Das britische National Institute for Health and Care Excellence (NICE) hat im Juli 2018 erstmalig evidenzbasierte Empfehlungen zum Einsatz von Niraparib zur Behandlung von rezidiviertem, Platin-sensitivem, high-grade serösem epithelialem Eierstock-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinoms herausgegeben (NICE, 2018). Niraparib ist demnach nur dann eine Therapieoption, nachdem Patientinnen auf die letzte platinbasierte Chemotherapie angesprochen haben, wenn sie eine BRCA-Mutation in der Keimbahn und zwei platinbasierte Chemotherapien erhalten haben oder wenn sie keine BRCA-Mutation in der Keimbahn haben und zwei oder mehr platinbasierte Chemotherapien erhielten. Diese Empfehlung wird allerdings derzeit neu evaluiert, die Ergebnisse sollen im Februar 2021 veröffentlicht werden (NICE, 2019).

Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ aus dem Jahr 2018 berücksichtigt PARP-Inhibitoren für die Behandlung des Platin-sensitiven Ovarialkarzinomrezidivs (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Patientinnen mit Platin-sensitivem Ovarialkarzinomrezidiv sollen, wenn eine Indikation zur Chemotherapie besteht, eine Platin-haltige Kombinationstherapie erhalten. Bei Patientinnen mit Rezidiv eines high-grade Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine Platin-haltige Rezidivtherapie sollte eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden. Bei Patientinnen mit Platin-sensitivem Rezidiv eines BRCA-mutierten high-grade Ovarialkarzinoms mit zwei oder mehr Platin-haltigen Vortherapien, die nicht mehr für eine Platin-haltige Rezidivtherapie geeignet sind, kann eine Monotherapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Die initiale Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Zejula® begann im Dezember 2017. Durch die Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel galt der **Zusatznutzen** automa-

tisch als **belegt**. Am 7. Juni 2018 beschloss der G-BA, dass das Ausmaß „des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens“ von Niraparib unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung **nicht quantifizierbar** ist. Die Entscheidung erfolgte auf der Basis der Zulassungsstudie NOVA (G-BA, 2018).

Für den Endpunkt OS lag keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Niraparib-Arm gegenüber des Kontrollarms in beiden Kohorten (gBRCAmut und non-gBRCA-mut) der NOVA-Studie vor, da die Überlebensdaten aus Sicht des G-BA als unreif zu betrachten und daher mit Vorsicht zu interpretieren waren. Zur sicheren Beurteilung des Endpunktes wollte der G-BA die finale Auswertung abwarten. Die Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen zeigte einen deutlichen Nachteil für Niraparib bezüglich der schweren UAE (CTCAE-Grad ≥ 3), der schwerwiegenden UAE und der UAE, die zum Abbruch der Behandlung führten. Im Ergebnis stufte der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Niraparib als **nicht quantifizierbar** ein. Der G-BA wies darauf hin, dass derzeit noch nicht beurteilt werden kann, inwieweit sich einerseits die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen und andererseits das verlängerte PFS auf das OS auswirken (G-BA, 2018).

Der Beschluss wurde vom G-BA bis zum 1. Oktober 2020 **befristet** in Verbindung mit der Forderung der Vorlage der finalen Analyse der NOVA-Studie, die nach Aussage des pharmazeutischen Unternehmers im zweiten Quartal 2020 stattfinden soll (G-BA, 2018).

Im Oktober 2019 wurde eine **neue Nutzenbewertung** nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V für Niraparib initiiert, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro überstieg. Als ZVT legte der G-BA Olaparib oder beobachtendes Abwarten fest (G-BA, 2020).

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib gegenüber der ZVT Olaparib legte pU einen adjustierten indirekten Vergleich vor über den Brückenkomparator Placebo mit einer Studie mit Niraparib (NOVA) (Mirza et al., 2016) und zwei Studien mit Olaparib (SOLO2 und Studie 19).

Die Studie 19 (NCT00753545; Sponsor: AstraZeneca) war eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie, in die 265 erwachsene Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade serösen Ovarialkarzinoms eingeschlossen wurden, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie komplett oder partiell angesprochen hatten. Der Einschluss erfolgte unabhängig

vom BRCA-Mutationsstatus der Patientinnen. Die Patientinnen wurden 1:1 in den Olaparib-Arm (n = 136) oder in den Placebo-Arm (n = 129) randomisiert, stratifiziert nach Zeit bis Krankheitsprogression nach der letzten Dosis der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss (> 6 bis 12 Monate versus > 12 Monate), objektivem Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (komplett versus partiell) und jüdischer Abstammung (ja versus nein). Ein Wechsel von Patientinnen aus dem Placebo-Arm in den Olaparib-Arm war nicht erlaubt (Ledermann et al., 2016). Für die Nutzenbewertung wurde der letzte Datenschnitt der Studie vom 09.05.2016 herangezogen.

Die Studie SOLO2 (ENGOT-Ov21; NCT01874353; Sponsor: AstraZeneca) ist eine noch laufende, multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie, in die 295 erwachsene Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade serösen oder nicht serösen Ovarialkarzinoms eingeschlossen wurden, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie angesprochen hatten, und eine BRCA-Mutation aufwiesen. Die 2:1-Randomisierung auf Olaparib (n = 196) oder Placebo (n = 99) erfolgte stratifiziert nach dem Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie (komplett versus partiell) und nach der Zeit bis Krankheitsprogression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss (> 6 bis 12 Monate versus > 12 Monate). Ein Wechsel von Patientinnen aus dem Kontrollarm in den Interventionsarm war in SOLO2 nicht erlaubt (Pujade-Lauraine et al., 2017). Für die Nutzenbewertung wurde ein a priori geplanter Datenschnitt vom 19.09.2016 zur primären Analyse herangezogen.

Der pU führte den adjustierten indirekten Vergleich separat für drei Teilpopulationen durch: Patientinnen mit einer BRCA-Keimbahnmutation (gBRCA), Patientinnen mit BRCA-Mutationen jeglicher Art (BRCAm) sowie Patientinnen ohne BRCA-Mutationen (BRCAwt). Für die Teilpopulation gBRCA wurden die Studien NOVA und SOLO2 herangezogen und für die Teilpopulationen BRCAm und BRCAwt die Studien NOVA und Studie 19. Dieses Vorgehen wurde vom G-BA als nicht sachgerecht eingestuft, da die Daten der Studie NOVA doppelt in die Analyse eingingen, sodass die Subgruppen, die der pU vorgelegt hat, nicht disjunkt waren. Zudem differenzierten weder das zugelassene Anwendungsgebiet von Niraparib noch die vom G-BA festgelegte ZVT für Niraparib nach dem BRCA-Mutationsstatus (G-BA, 2020).

Weiterhin ergab sich aus Sicht des G-BA aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials für alle relevanten Endpunkte keine hinreichende Ergebnissicherheit für einen indirekten Vergleich. Für die Studie 19 resultierte ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial dabei aus den hohen Anteilen an Patientinnen in beiden Behandlungsarmen mit falscher Klassifizierung bei der stratifizierten Blockrando-

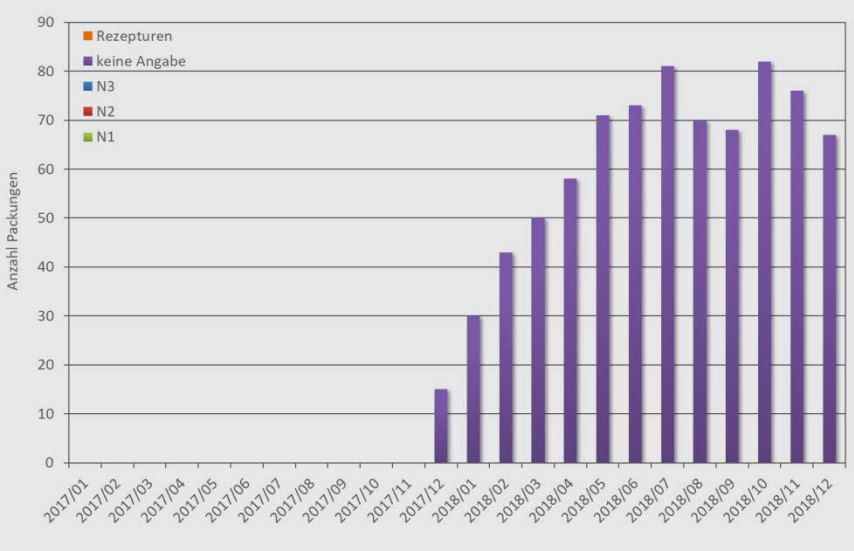
misierung. Für die Studie SOLO2 lag endpunktübergreifend ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, aufgrund endpunktspezifischer Gründe lag für einige Endpunkte jedoch ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Vor diesem Hintergrund wurde vom IQWiG in seiner Dossierbewertung ein adjustierter indirekter Vergleich unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtpopulationen der Studien selbst errechnet, indem die Studien SOLO2 und Studie 19 im Rahmen einer metaanalytischen Zusammenfassung betrachtet wurden. Dieser Vergleich wurde vom G-BA für die Nutzenbewertung herangezogen (G-BA, 2020).

Aus dem adjustierten indirekten Vergleich ergaben sich Ergebnisse zur Mortalität (OS) und zu Nebenwirkungen. In der Endpunktkategorie Mortalität zeigte sich anhand für den Endpunkt OS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib (HR 0,99; 95 %-CI [0,61-1,60], p=0,956). In der Endpunktkategorie Morbidität lagen keine verwertbaren Daten vor, da bezüglich des Endpunkts Gesundheitszustand erhebliche Unterschiede in der Nachbeobachtungsstrategie zwischen den Studien NOVA und SOLO2 vorlagen und die entsprechenden Analysen somit nicht vergleichbar waren. Weiterhin konnten die Daten zur Symptomatik aufgrund fehlender Ergebnissicherheit nicht herangezogen werden, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen ebenfalls keine verwertbaren Daten vor. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich für den Endpunkt schwere UAE (CTCAE Grad ≥ 3) ein Nachteil von Niraparib gegenüber Olaparib. Die Daten zu spezifischen UAE waren nicht verwertbar, sodass nicht bewertet werden konnte, welche Nebenwirkungen im Detail für den Nachteil verantwortlich sind. Die Ergebnisse zu den Endpunkten schwerwiegende UAE sowie Abbruch wegen UAE wiesen auf keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib hin. In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Niraparib gegenüber Olaparib **nicht belegt** ist (G-BA, 2020).

Versorgungsanalysen

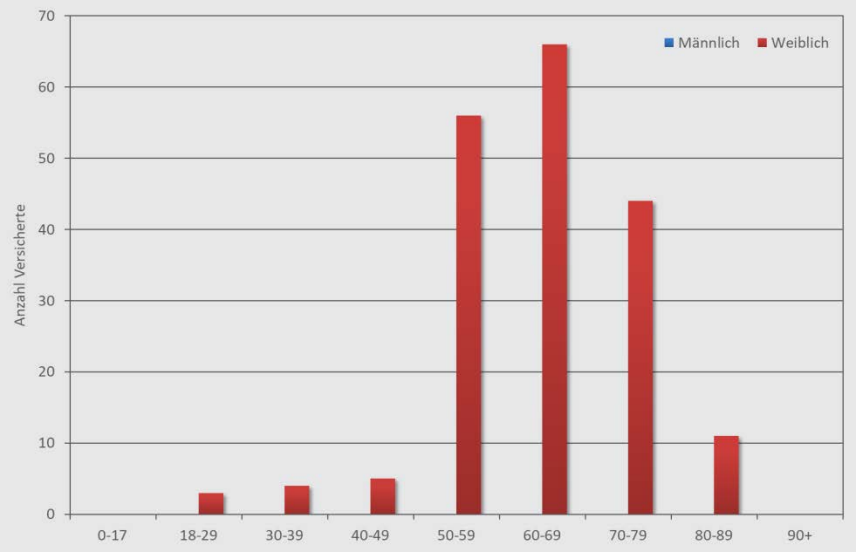
Nach der zentralisierten Zulassung von Niraparib in Europa im November 2017 steigt das Verordnungsvolumen stetig an. Das Maximum wird im Oktober 2018 mit 82 Packungen erreicht. Die verordneten Größen sind nicht bekannt.

Abbildung 4.20.2: Anzahl verordneter Packungen Niraparib je Monat nach Packungsgrößen (2017 – 2018)



Dem Krankheitsbild entsprechend wird Niraparib ausschließlich Frauen verordnet. Am häufigsten findet die Verordnung dabei in der Altersgruppe 60-69 Jahre statt, auch dies passt zu der Indikation.

Abbildung 4.20.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Niraparib nach Alter und Geschlecht (2018)



Quellen

Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A et al. (2019). NCCN Guidelines Insights: Ovarian Cancer, Version 1.2019. J Natl Compr Canc Netw 2019 17(8): 896-909.

Colombo N, Sessa C, Bois AD, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I et al. (2019). ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. Int J Gynecol Cancer pii: ijgc-2019-000308.

EC – European Commission (2010). Beschluss der Kommission vom 4.8.2010 über die Ausweisung des Arzneimittels "(3S)-3-{4-[7-(aminocarbonyl)-2H-indazol-2-yl] phenyl} piperidin Tosylat monohydrat Salz" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. Stand der Information: August 2010. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o760.htm, letzter Zugriff: 29.02.2020.

EMA – European Medicines Agency (2013). Public summary of opinion on orphan designation (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonyl)-2H-indazol-2-yl] phenyl} piperidine tosylate monohydrate salt for the treatment of ovarian cancer. Stand der Information: März 2013. https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/10/760-public-summary-opinion-orphan-designation-3s-3-4-7-aminocarbonyl-2h-indazol-2-yl-phenyl_en.pdf, letzter Zugriff: 29.02.2020.

EMA – European Medicines Agency (2017). Assessment report. Zejula. Stand der Information: September 2017. https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/zejula-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 29.02.2020.

Fachinformation Zejula® (2019). Fachinformation Zejula®. Stand der Information: Juni 2019. https://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/a/alecensaR-150-mg-hartkapseln/, letzter Zugriff: 29.02.2020.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W.-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer: 53-148

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 – Niraparib. Stand der Information: Juni 2018. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5050/2018-06-07_AM-RL-XII_Niraparib_D-331_TrG.pdf, letzter Zugriff: 29.02.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2020). 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 – Niraparib ((Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäre Peritonealkarzinose; Erhaltungstherapie nach Zweitlinientherapie)). Stand der Information: April 2020. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6480/2020-04-02_AM-RL-XII_Niraparib_D-496_TrG.pdf, letzter Zugriff: 01.05.2020.

Lauer-Fischer (2020). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online, Stand der Information: 15. Februar 2020. http://www2.lauerfischer.de/produkte/lauer-taxe/webapo-infosystem/, letzter Zugriff: 29.02.2020.

Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C et al. (2013). Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 24(6): vi24-32.

Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Freidlander M, Vergote I, Rustin G et al. (2016). Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol 17(11): 1579-1589.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2019). S3-Leitinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“. AWMF-Registernummer: 032/035OL. Stand: Januar 2019. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035OLk_S3_Maligne-Ovarialtumoren_Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2019-03.pdf, letzter Zugriff: 29.02.2020.

Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A et al. (2016). Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med 375(22): 2154-2164.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2019). Niraparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. Technology appraisal guidance [TA528]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta528, letzter Zugriff: 29.02.2020.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2020). Niraparib for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy [ID1680]. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10551, letzter Zugriff: 29.02.2020.

Oza AM, Matulonis UA, Malander S, Hudgens S, Sehouli J, Del Campo JM et al. (2018). Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol 19(8): 1117-1125.

Prescrire Int. (2019). Niraparib (Zejula°) in ovarian cancer. A cytotoxic drug as maintenance treatment. Prescrire Int.28(200): 10.

Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM et al.; SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators (2017). Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 18(9): 1274-1284.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2017). Neue Arzneistoffe, Niraparib|Zejula®|86|2017, https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/niraparibzejular862017/, letzter Zugriff: 29.02.2020.

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.

RKI – Robert-Koch-Institut (2017). Krebs in Deutschland für 2015/2016. Stand: Dezember 2017. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile, letzter Zugriff: 28.02.2019.

4.21 Nonacog beta pegol

Handelsname: Refixia®	**Pharmazeutischer Unternehmer:**
Indikation: Hämophilie B	**Novo Nordisk**
ATC-Code: B02BD36	**Markteinführung: Oktober 2017**
Darreichungsform: Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	**DDD: 400 E P** ▼

Bewertung

Nonacog beta pegol (Refixia®) wurde im Juni 2017 von der Europäischen Kommission zentral für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B ab zwölf Jahren zugelassen. Der Wirkstoff ist ein weiterer rekombinanter Gerinnungsfaktor IX, dessen Halbwertzeit durch Kopplung mit Polyethylenglykol (PEG) 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. Zur Prophylaxe wird eine Dosis von 40 I.E./kg KG einmal wöchentlich verabreicht. Individuelle Anpassungen von Dosis und Dosierungsintervall sind möglich. Die Dosierung für die Bedarfsbehandlung richtet sich nach Ort und Schweregrad der Blutung, vor chirurgischen Eingriffen kann sie je nach Verfahren variieren. Die Fachinformation enthält Empfehlungen für verschiedene Situationen.

Das Präparat muss im Kühlschrank zwischen 2 °C und 8 °C gelagert werden und darf nicht eingefroren werden (EMA, 2017b).

Die Zulassung beruht auf der pivotalen, teilweise randomisierten, einfach verblindeten, multizentrischen Phase-III-Studie paradigm™ 2, an der 74 Patienten ab zwölf Jahren teilnahmen. Bei den ausschließlich männlichen Teilnehmern lag eine moderate oder schwere Hämophilie B mit einer Rest-Faktor-IX-Aktivität von höchstens 2 % vor. Sie waren außerdem bereits seit mindestens 150 Tagen mit anderen Faktor-IX-Präparaten vorbehandelt und es war keine relevante Menge an Inhibitoren nachweisbar. Die Patienten wurden entweder einer prophylaktischen (n = 59) oder einer *on-demand*-Behandlung (n = 15) zugeteilt. Im Prophylaxe-Arm wurden die Patienten randomisiert einer Dosis von 10 I.E./kg KG oder von 40 I.E./kg KG, jeweils einmal wöchentlich zugeteilt. Abweichende Dosierungen und Dosierungsintervalle waren ebenfalls möglich. Im *on-demand*-Arm sowie bei der Behandlung von Durchbruchblutungen wurden leichte und moderate Blutungsepisoden mit einer Einzeldosis von 40 I.E./kg KG behandelt, schwere Blutungsepiso-

den mit 80 I.E./kg KG. Die Behandlungsdauer lag bei 52 Wochen im Prophylaxe-Arm und bei 28 Wochen im *on-demand*-Arm.

Während der Studie entwickelte kein Patient inhibitorische Antikörper. Im Prophylaxe-Arm lag der Median der annualisierten Blutungsrate in der Gruppe mit 10 I.E./kg KG bei 2,93, im arithmetischen Mittel bei 4,81. In der Gruppe mit 40 I.E./kg KG lag der Median bei 1,04, das arithmetische Mittel bei 3,53. Insgesamt wurden 345 Blutungsepisoden bei 55 Patienten behandelt. 92 % davon konnten mit ausgezeichnetem oder guten Erfolg mit Nonacog beta pegol behandelt werden (Collins et al., 2014; EMA, 2017a).

Zum Zeitpunkt der Zulassung lagen Erfahrungen mit 115 Patienten und insgesamt rund 8.800 Behandlungstagen vor. Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelereignissen gehörten Übelkeit, Juckreiz, Fatigue und Reaktionen an der Injektionsstelle. Die Fachinformation enthält Hinweise darauf, dass bei Faktor-IX-Präparaten grundsätzlich Überempfindlichkeitsreaktionen, Inhibitor-Bildung und thromboembolische Ereignisse auftreten können.

Langfristige Daten fehlen zu den möglichen Effekten von PEG-Ablagerungen im Gehirn und anderen Organen. Der pU wurde beauflagt, eine entsprechende Sicherheitsstudie anhand von Registerdaten durchzuführen. Da bei Kindern unter zwölf Jahren die Gehirnentwicklung noch nicht abgeschlossen ist und bei dieser Altersgruppe nur sehr wenige Daten vorliegen, wurde die Zulassung für Kinder unter zwölf Jahren versagt (EMA, 2017a).

Für die frühe Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol wurden rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate als zVT herangezogen. Der G-BA kam im April 2018 zu dem Schluss, dass der **Zusatznutzen nicht belegt** ist. Tragende Gründe waren das Fehlen von direkten Vergleichsstudien mit der zVT. Der vom pU vorgelegte Vorher-Nachher-Vergleich sowie eine Betrachtung im Sinne einer bisher in der Versorgungsrealität noch nicht erreichten Verbesserung wurden als unzureichend angesehen. Damit fehlen relevante Daten für die Bewertung des Zusatznutzens. Mit dieser Einschätzung folgte der G-BA dem Gutachten des IQWiG (G-BA, 2018).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
weiteres rekombinantes Faktor-IX-Präparat	ZN 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.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	–	–	–	Analogpräparat

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Nonacog beta pegol	**40 I.E./kg KG 1x wöch.**	**52**	**262.990,00 € — 368.186,00 €**
zVT			
Nonacog alfa			
Erwachsene	40 I.E./kg KG alle 3 — 4 Tage	91 — 122	381.668,11 € — 511.686,91 €
Jugendliche	40 I.E./kg KG alle 3 — 4 Tage	91 — 122	272.620,08 € — 365.490,65 €
Nonacog gamma			
Erwachsene	40 — 60 I.E./kg KG alle 3 — 4 Tage	91 — 122	363.854,40 € — 731.707,20 €
Jugendliche	40 — 60 I.E./kg KG alle 3 — 4 Tage	91 — 122	259.896,00 € — 522.648,00 €
Eftrenonacog alfa			
Erwachsene	50 — 100 I.E./kg KG 1x wöch. oder alle 10 Tage	37 — 52	385.280,35 € — 548.283,58 €
Jugendliche	50 — 100 I.E./kg KG 1x wöch. oder alle 10 Tage	37 — 52	283.294,38 € — 403.149,69 €
Albutrepenonacog alfa			
Erwachsene	35 — 75 I.E./kg KG 1x wöch. oder alle 10 Tage	37 — 52	343.434,00 € — 529.460,75 €
Jugendliche	35 — 75 I.E./kg KG 1x wöch. oder alle 10 Tage	37 — 52	257.575,50 € — 386.913,63 €

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
Humanplasmatischer Faktor IX (Haemonine®)			
Erwachsene	20 — 40 I.E./kg KG alle 3 — 4 Tage	91 — 122	232.288,00 € — 406.504,00 €
Jugendliche	20 — 40 I.E./kg KG alle 3 — 4 Tage	91 — 122	129.948,00 € — 290.360,00 €
Humanplasmatischer Faktor IX (Immunine®)			
Erwachsene	20 — 40 I.E./kg KG alle 3 — 4 Tage	91 — 122	146.191,50 € — 391.986,00 €
Jugendliche	20 — 40 I.E./kg KG alle 3 — 4 Tage	91 — 122	146.191,50 € — 326.655,00 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

Versorgungsanalysen

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten konnten aus Datenschutzgründen keine Versorgungsanalysen von Nonacog beta pegol erstellt werden.

Wirkstoff und Pharmakologie

Nonacog beta pegol ist ein rekombinanter Gerinnungsfaktor IX, bei dem Polyethylenglykol (PEG) an das Protein gebunden ist. Dadurch verlängert sich die Plasmahalbwertszeit. Bei der Aktivierung wird PEG mitsamt des Aktivierungspeptids abgespalten, wodurch das native aktivierte Faktor-IX-Molekül übrig bleibt.

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 (EMA, 2017b).

Zulassung und Präparat

Nonacog beta pegol wurde im Juni 2017 von der Europäischen Kommission zentral zugelassen. Der pU hatte ursprünglich eine Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel beantragt, später aber auf diesen Status verzichtet. Als neuer Wirkstoff unterliegt Nonacog beta pegol zusätzlicher Überwachung und ist entsprechend mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet.

Die Zulassung umfasst die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B ab zwölf Jahren. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei zuvor unbe-

handelten Patienten sind bisher noch nicht erwiesen, ebenso fehlen Daten zur Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit.

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

Zur Prophylaxe wird eine Dosis von 40 I.E./kg KG einmal wöchentlich verabreicht. Individuelle Anpassungen von Dosis und Dosierungsintervall sind möglich. Die Dosierung für die Bedarfsbehandlung richtet sich nach Ort und Schweregrad der Blutung, vor chirurgischen Eingriffen kann sie je nach Verfahren variieren. Die Fachinformation enthält Empfehlungen für verschiedene Situationen.

Das Präparat muss im Kühlschrank zwischen 2 °C und 8 °C gelagert werden und darf nicht eingefroren werden (EMA, 2017b).

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 fast 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. 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 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 beruht auf der pivotalen teilweise randomisierten einfach verblindeten multizentrischen Phase-3-Studie paradigm™ 2, an der 74 Patienten ab zwölf Jahren teilnahmen. Bei den ausschließlich männlichen Teilnehmern lag eine moderate oder schwere Hämophilie B mit einer Rest-Faktor-IX-Aktivität von höchstens 2 % vor. Sie waren außerdem bereits seit mindestens 150 Tagen mit anderen Faktor-IX-Präparaten vorbehandelt und es waren keine relevante Menge an Inhibitoren nachweisbar.

Die Patienten wurden entweder einer prophylaktischen (n = 59) oder einer *on-demand*-Behandlung (n = 15) zugeteilt, ein Therapiewechsel war nicht möglich. Im Prophylaxe-Arm wurden die Patienten randomisiert einer Dosis von 10 I.E./kg KG oder von 40 I.E./kg KG, jeweils einmal wöchentlich zugeteilt. Abweichende Dosierungen und Dosierungsintervalle waren ebenfalls möglich. Im *on-demand*-Arm sowie bei der Behandlung von Durchbruchblutungen wurden leichte und moderate Blutungsepisoden mit einer Einzeldosis von 40 I.E./kg KG behandelt, schwere Blutungsepisoden mit 80 I.E./kg KG. Die Behandlungsdauer lag bei 52 Wochen im Prophylaxe-Arm und bei 28 Wochen im *on-demand*-Arm.

Primärer Endpunkt war die Bildung von inhibitorischen Antikörpern. Sekundäre Endpunkte waren das Ausmaß der Blutungskontrolle bei der Behandlung sowie im Prophylaxe-Arm die Anzahl der Blutungsepisoden pro Patient.

Während der Studie entwickelte kein Patient inhibitorische Antikörper. Im Prophylaxe-Arm lag der Median der annualisierten Blutungsrate in der Gruppe mit 10 I.E./kg KG bei 2,93, im arithmetischen Mittel bei 4,81. In der Gruppe mit 40 I.E./kg KG lag der Median bei 1,04, das arithmetische Mittel bei 3,53. Insgesamt wurden 345 Blutungsepisoden bei 55 Patienten behandelt. 92 % davon konnten mit ausgezeichnetem oder guten Erfolg mit Nonacog beta pegol behandelt werden (Collins et al., 2014; EMA, 2017a). Die Zulassung erfolgte schließlich nur für eine Dosis von 40 I.E./kg KG einmal wöchentlich mit der Möglichkeit zur individuellen Anpassung von Dosis und Dosierungsintervallen (EMA, 2017a).

Nonacog beta pegol wurde auch in der multizentrischen, offenen, unkontrollierten, chirurgischen Studie paradigm™ 3 mit 13 Patienten untersucht, bei denen 13 Operationen durchgeführt wurden. Der hämostatische Effekt wurde in allen Fällen mit ausgezeichnet oder gut beurteilt (EMA, 2017a).

Ursprünglich hatte der pU die Zulassung auch für Kinder bis zwölf Jahren beantragt und dazu die Ergebnisse der multizentrischen, offenen, unkontrollierten Phase-III-Studie paradigm™ 5 vorgelegt. Daran nahmen 25 Jungen teil, davon zwölf im Alter

bis sechs Jahre und 13 im Alter zwischen sieben und zwölf Jahren. Sie waren zuvor mindestens 50 Tage mit anderen Faktor-IX-Produkten behandelt worden. Die Teilnehmer erhielten über einen Zeitraum von 52 Wochen einmal wöchentlich 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol als Prophylaxe. Leichte bis moderate Blutungen wurden mit 40 I.E./kg KG behandelt, schwere Blutungen mit einer Dosis von 80 I.E./kg KG.

Primärer Endpunkt war das Auftreten von inhibitorischen Antikörpern, zu den sekundären Endpunkten gehörten die Blutungsrate während der prophylaktischen Gabe sowie die Behandlung von Blutungsepisoden.

Während der Studie entwickelte kein Patient inhibitorische Antikörper. Die annualisierte Blutungsrate lag bei den jüngeren Kindern bis sechs Jahren im Median bei 0, im arithmetischen Mittel bei 0,83. Bei den älteren Kindern ab sieben Jahren betrug die annualisierte Blutungsrate im Median 2, im arithmetischen Mittel 1,96. Insgesamt traten 42 Blutungen auf, von denen knapp 93 % mit ausgezeichnetem oder guten Erfolg behandelt werden konnten (Carcao et al., 2016; EMA, 2017a).

Zum Zeitpunkt der Zulassung lagen Erfahrungen mit 115 Patienten und insgesamt rund 8.800 Behandlungstagen vor. Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelereignissen gehörten Übelkeit, Juckreiz, Fatigue und Reaktionen an der Injektionsstelle. Die Fachinformation enthält Hinweise darauf, dass bei Faktor-IX-Präparaten grundsätzlich Überempfindlichkeitsreaktionen, Inhibitor-Bildung und thromboembolische Ereignisse auftreten können.

Langfristige Daten fehlen zu den möglichen Effekten von PEG-Ablagerungen im Gehirn und anderen Organen. Der pU wurde beauflagt, eine entsprechende Sicherheitsstudie anhand von Registerdaten durchzuführen. Da bei Kindern unter zwölf Jahren die Gehirnentwicklung noch nicht abgeschlossen ist und bei dieser Altersgruppe nur sehr wenige Daten vorliegen, wurde die Zulassung für Kinder unter zwölf Jahren versagt.

Der europäische Beurteilungsbericht enthält zwei Minderheitsvoten. In einem kommen fünf Mitglieder des *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) zu dem Urteil, dass aufgrund der bestehenden Unsicherheit hinsichtlich möglicher PEG-Ablagerungen insgesamt kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für Nonacog beta pegol bescheinigt werden kann. Im zweiten Minderheitsvotum spricht sich ein CHMP-Mitglied aus dem gleichen Grund dafür aus, die Zulassung nur auf Erwachsene zu begrenzen und damit die Anwendung bei Jugendlichen nicht zuzulassen. Bisher fehlen auch umfassende Daten bei zuvor unbehandelten Patienten. Derzeit wird eine Studie mit dieser Patientengruppe durchgeführt (EMA, 2017a).

Leitlinienempfehlungen

Der Wirkstoff Nonacog beta pegol 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 und gibt an, dass sich die klinische Wirksamkeit rekombinanter Präparate im Wesentlichen nicht von denen der Plasmapräparate unterscheidet (BÄK, 2014). Ein europäischer Konsensus zur Hämophilie-Behandlung macht keine Angaben zur Auswahl von Faktor-IX-Präparaten (Giangrande et al., 2017).

Die Leitlinie der *World Federation of Hemophilia* (WFH) 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 die frühe Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol wurden rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate als zVT herangezogen. Der G-BA kam im April 2018 zu dem Schluss, dass der **Zusatznutzen nicht belegt** ist. Tragende Gründe waren das Fehlen von direkten Vergleichsstudien mit der zVT. Der vom pU vorgelegte Vorher-Nachher-Vergleich sowie eine Betrachtung im Sinne einer bisher in der Versorgungsrealität noch nicht erreichte Verbesserung wurden als unzureichend angesehen. Damit fehlen relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens. Mit dieser Einschätzung folgte der G-BA dem Gutachten des IQWiG (G-BA, 2018).

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:25.06.2020.

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: 25.06.2020..

Carcao M, Zak M, Abdul Karim F, Hanabusa H, Kearney S, Lu M Y et al. (2016). Nonacog beta pegol in previously treated children with hemophilia B: results from an international open-label phase 3 trial. J Thromb Haemost 14(8): 1521–1529.

Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Banner C et al. (2014). Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: A multinational randomized phase 3 trial. Blood 124(26): 3880–3886.

EMA – European Medicines Agency (2017a). EPAR (Public Assessment Report) Refixia®. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/refixia, letzter Zugriff: 25.03.2020..

EMA – European Medicines Agency (2017b). Fachinformation Refixia® (Stand Juni 2017). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/refixia-epar-product-information_en.pdf, letzter Zugriff: 25.03.2020.

Fricke U, Hein L & Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D & Klauber J (Hrsg.). *Arznei-verordnungs-Report 2018*. Berlin, Heidelberg: Springer: 53-148.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nonacog beta pegol. https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/325/, letzter Zugriff: 25.03.2020..

Giangrande PLF, Peyvandi F, O'Mahony B, Behr-Gross ME, Hilger A, Schramm W et al. (2017). Kreuth IV: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. Haemophilia 23(3): 370–375.

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: 25.06.2020.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 (2019). Nonacog beta pegol|Refixia|16|2017. https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/nonacog-beta-pegolrefixiar162017/, letzter Zugriff: 25.03.2020..

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: 25.06.2020.

4.22 Nusinersen

Handelsname: Spinraza®	**Pharmazeutischer Unternehmer:**
Indikation: 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie	**Biogen**
ATC-Code: M09AX07	**Markteinführung: Juli 2017**
Darreichungsform: Injektionslösung	**DDD: 0,1 mg P** **O, AA,▼,✋**

Bewertung

Nusinersen (Handelsname Spinraza®) wurde im Mai 2017 von der Europäischen Kommission zentral als *Orphan*-Arzneimittel in einem beschleunigten Verfahren als erstes Arzneimittel zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) zugelassen.

Nusinersen fördert als Antisense-Nukleotid die Bildung des Proteins SMN (*Survival of MotoNeurons*). Üblicherweise wird das SMN-Protein hauptsächlich durch das SMN1-Gen gebildet, allerdings liegt bei SMA eine Deletion oder Mutation dieses Gens vor. Durch den Mangel an SMN-Protein sterben Motoneurone im Vorderhorn des Rückenmarks ab, es entwickeln sich Muskelschwäche und -atrophie. Nusinersen erhöht die Expression des SMN2-Gens, das sonst nur einen kleinen Anteil des SMN-Proteins exprimiert.

Nusinersen wird intrathekal verabreicht, die Behandlung sollte durch Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung der Erkrankung und in der Durchführung von Lumbalpunktionen erfolgen. Die Dosis pro Anwendung liegt bei 12 mg. Die Behandlung sollte so früh wie möglich nach der Diagnose mit jeweils einer Dosis an Tag 0, 14, 28 und 63 beginnen, danach ist alle vier Monate eine Erhaltungsdosis notwendig. Die Injektionslösung ist im Kühlschrank aufzubewahren und darf nicht eingefroren werden.

Der Beginn sowie die Fortsetzung der Behandlung müssen individuell hinsichtlich Nutzen und Risiken für die SMA-Patienten abgewogen werden (EMA, 2019).

Die Zulassung beruht auf den beiden pivotalen, randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studien ENDEAR und CHERISH.

An der ENDEAR-Studie nahmen 122 Kinder mit SMA im mittleren Alter von 160 bis 180 Tagen teil, bei denen die Symptome der Erkrankung innerhalb der ersten sechs Lebensmonate aufgetreten waren. Die Diagnose SMA wurde genetisch bestätigt. Die Kinder wurden im Verhältnis 2:1 der Behandlung mit Nusinersen beziehungsweise einer Sham-Behandlung zugeteilt. In der Nusinersen-Gruppe wurde

die Dosierung auf der Basis des geschätzten Volumens der Zerebrospinalflüssigkeit im jeweiligen Lebensalter angepasst, bezogen auf eine Dosis von 12 mg für Kinder ab zwei Jahren. Die Behandlung erfolgte an den Tagen 1, 15, 29 und 64, Erhaltungsdosen wurden an den Tagen 183 und 302 verabreicht.

Primäre Endpunkte waren der Anteil der Kinder, die definierte motorische Meilensteine erreichten, beurteilt anhand der *Hammersmith Infant Neurological Examination*, sowie das ereignisfreie Überleben. Erhoben wurde dabei die Zeit bis zum Tod beziehungsweise zu permanenter Beatmung. Zu den sekundären Endpunkten gehörte unter anderem das Gesamtüberleben.

Nach der präspezifizierten Interim-Analyse im Juni 2016 wurde die Studie wegen deutlicher Überlegenheit der Nusinersen-Behandlung vorzeitig beendet. Die Behandlungsdauer betrug sechs bis 442 Tage. In der Abschlussanalyse wurden 51 % der Kinder als *Responder* im Hinblick auf die motorischen Meilensteine eingestuft, in der Gruppe mit Sham-Behandlung waren es 0 %. Ein ereignisfreies Überleben erreichten 61 % der Kinder mit Nusinersen und 34 % mit Sham-Behandlung. Das Gesamtüberleben lag bei 84 % in der Nusinersen-Gruppe und bei 61 % in der Sham-Gruppe. Bei allen diesen Endpunkten war der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch signifikant (EMA, 2017; Finkel et al., 2017).

An der CHERISH-Studie nahmen 126 Kinder mit SMA im mittleren Alter von drei bis vier Jahren teil, die bei Auftreten der Symptome älter als sechs Monate waren. Die Diagnose SMA wurde genetisch bestätigt. Die Kinder wurden im Verhältnis 2:1 der Behandlung mit Nusinersen beziehungsweise einer Sham-Behandlung zugeteilt. In der Nusinersen-Gruppe betrug die Dosis 12 mg. Die Behandlung erfolgte an den Tagen 1, 29 und 85, eine Erhaltungsdosis wurde an Tag 274 verabreicht. Primärer Endpunkt waren die Veränderungen auf der *Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded* (HFMSE).

Nach der präspezifizierten Interim-Analyse im August 2016 wurde die Studie wegen deutlicher Überlegenheit der Nusinersen-Behandlung vorzeitig beendet. Die Abschlussanalyse nach einer Behandlungszeit von 15 Monaten zeigte eine statistisch signifikante Differenz zwischen den Gruppen von 4,9 Punkten auf der HFMSE-Skala (EMA, 2017; Mercuri et al., 2018).

Die bisherigen Daten aus noch laufenden Nachbeobachtungsstudien mit offenem Design stützen die Ergebnisse der pivotalen Studien.

Die laufende unverblindete Extensionsstudie SHINE erfasst Langzeitdaten zu Patienten, die zuvor an anderen klinischen Studien teilgenommen hatten. Eingeschlossen sind 100 Patienten mit frühem Krankheitsbeginn, hauptsächlich aus der ENDE-

AR-Studie (n = 89, davon 65 aus der Interventions- und 24 aus der Scheininterventionsgruppe), und 170 Patienten mit späterem Krankheitsbeginn, hauptsächlich aus der CHERISH-Studie (n = 125, davon 105 aus der Interventions- und 20 aus der Scheininterventionsgruppe), die nun alle mit Nusinersen behandelt werden (Biogen, 2020).

Die seit 2015 laufende multinationale (15 Zentren in sieben Ländern) einarmige Phase II-Studie NURTURE (NCT02386553) untersucht die präsymptomatische Behandlung von SMA mit Nusinersen (De Vivo et al., 2019). Eingeschlossen wurden 25 Säuglinge ≤ 6 Wochen mit genetisch nachgewiesener 5q-assoziierter SMA, davon 15 mit zwei SMN2-Genkopien und 10 mit drei SMN2-Genkopien. Die Kinder waren bei Therapiebeginn im Median 19 Tage alt und erhielten zur Aufsättigung an den Studientagen 1, 15, 29 und 64 jeweils 12 mg Nusinersen intrathekal und anschließend ab Studientag 183 alle 4 Monate die Erhaltungsdosis über einen geplanten Zeitraum von insgesamt fünf Jahren. Primärer Endpunkt der Studie ist der kombinierte Endpunkt Zeit bis Tod oder respiratorische Intervention, welche definiert ist als invasive oder nicht invasive Beatmung für ≥ 6 Stunden pro Tag durchgehend für ≥ 7 Tage oder Tracheotomie. Weitere Endpunkte sind u. a. das Erreichen bestimmter motorischer Meilensteine, Krankenhausaufenthalte aufgrund von respiratorischen Ereignissen sowie schwere UE und Therapieabbrüche wegen UE. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse vom 29.03.2019 bei einem Durchschnittsalter von 34,8 Monaten lebten alle 25 Kinder ohne Tracheotomie oder permanente Beatmung. Alle Kinder konnten ohne Unterstützung sitzen und 88 % (22 von 25) ohne Hilfe laufen. Hinsichtlich der UE gab es keine eindeutig auf Nusinersen zurückzuführenden Nebenwirkungen. Auch traten keine klinisch relevanten Thrombozytopenien oder Leberfunktionsstörungen auf. Diese Studienergebnisse wurden in der frühen Nutzenbewertung allerdings nicht herangezogen, sie wurden nicht als aussagekräftig eingestuft.

Daten für Kinder mit SMA Typ 0 beziehungsweise Typ 4 fehlen bisher. Gleiches gilt für Daten zur langfristigen Anwendung sowie ggf. notwendigen Dosisanpassungen.

Die Mehrzahl der unerwünschten Arzneimittelereignisse in den Zulassungsstudien wurden nicht kausal auf den Wirkstoff Nusinersen, sondern auf den natürlichen Verlauf der Erkrankung beziehungsweise auf die Lumbalpunktion zurückgeführt (EMA, 2017).

Nach der Markteinführung wurden als Nebenwirkungen Meningitis und Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödem, Urtikaria und Ausschlag berichtet (EMA, 2019). Im Juli 2018 wurde ein Rote-Hand-Brief versandt, der über Fälle eines kommunizierenden Hydrozephalus bei Behandlung mit Nusinersen informierte (AKdÄ, 2018).

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. Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde durch den G-BA im Juli 2017 für die verschiedenen Typen der 5q-assoziierten SMA getrennt festgestellt: Bei Typ 1 wurde ein **erheblicher Zusatznutzen** zuerkannt, bei Typ 2 ein **beträchtlicher Zusatznutzen**, für Typ 3 und Typ 4 wurde der Zusatznutzen als **nicht quantifizierbar** eingestuft. Tragende Gründe waren bei Typ 1 eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens hinsichtlich der Mortalität und Morbidität, bei Typ 2 eine bislang nicht erreichte Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine spürbare Linderung der Erkrankung. Für Typ 3 und Typ 4 legte der pU keine ausreichenden Daten vor. Der Beschluss ist bis zum 01.07.2024 befristet, zu diesem Zeitpunkt sollen weitere Daten aus noch laufenden Studien vorliegen (GBA, 2017). Zur Einschätzung der Sicherheit und Wirksamkeit bei Langzeitanwendung sind vor allem die für das Jahr 2023 erwarteten finalen Ergebnisse der *Post-Authorisation Efficacy Studies* (PAES) NURTURE und SHINE erforderlich.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
erste verfügbare Therapie der 5q-assoziierten SMA	SMA Typ 1 erheblicher ZN, Typ 2 beträchtlicher ZN, Typ 3 und Typ 4 ZN nicht quantifizierbar. Beschluss befristet bis Juli 2024	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	–	–	Judgement reserved	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Nusinersen	12 mg an Tagen 0, 14, 28, 63 danach alle 4 Monate	6	570.471,30 €
	(Folgejahr: 12 mg alle 4 Monate)	(3)	(285.235,65 €)

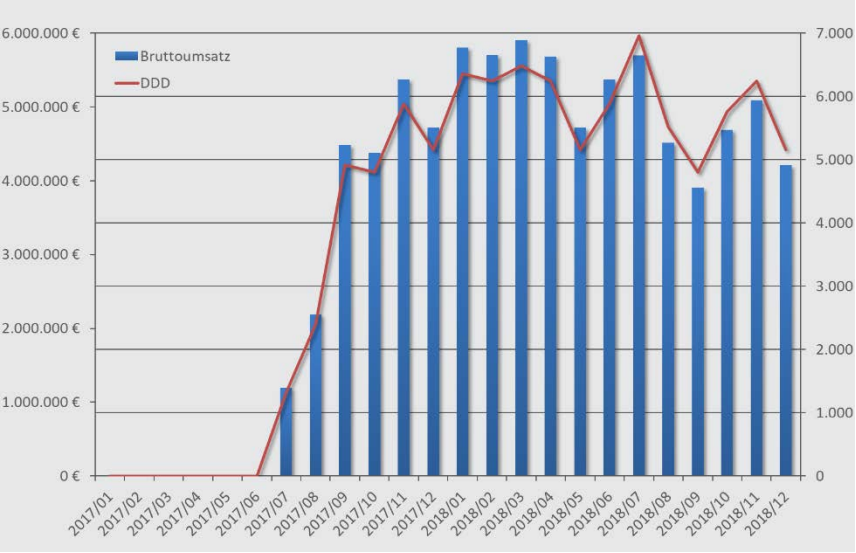
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

Versorgungsanalysen

Der Umsatz von Nusinersen steigt im September 2017 auf knapp 4.500.000 € an, springt im November auf knapp 5.400.000 € und schwankt um diesen Wert, bis im August 2018 ein absteigender Trend eingeleitet wird, der bei 4.200.000 € endet.

Die Kurve der DDD verläuft parallel dazu, bis sich im Juli 2018 die Zahl der Verordnungen im Verhältnis zum Bruttoumsatz vermehrt. Die meisten DDD (fast 7.000) wurden in diesem Monat verordnet.

Abbildung 4.22.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Nusinersen nach Monaten (2017 – 2018)



Wirkstoff und Pharmakologie

Bei der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) ist die Bildung des Proteins SMN (*survival of motoneurons*) durch Deletion oder Mutation des SMN1-Gens gestört. In kleinerem Umfang kann das SMN-Protein jedoch durch Expression des Gens SMN2 gebildet werden. Nusinersen ist ein Antisense-Oligonukleotid, das durch Bindung an eine Prä-Messenger-Ribonukleinsäure von SMN2 in die Expression des SMN2-Gens eingreift und so die Menge an SMN-Protein erhöht (EMA, 2019).

Zulassung und Präparat

Nusinersen wurde im Mai 2017 von der Europäischen Kommission zentral als *Orphan*-Arzneimittel in einem beschleunigten Verfahren als erstes Arzneimittel zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie zugelassen. Als neuer Wirkstoff unterliegt Nusinersen zusätzlicher Überwachung und ist entsprechend mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet.

Die Anwendung sollte nur durch Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung der Erkrankung und in der Durchführung von Lumbalpunktionen erfolgen. Nusinersen wird intrathekal verabreicht. Die Dosis pro Anwendung liegt bei 12 mg. Die Behandlung sollte so früh wie möglich nach der Diagnose mit jeweils einer Dosis an Tag 0, 14, 28 und 63 beginnen, danach ist alle vier Monate eine Erhaltungsdosis notwendig.

Vor Beginn der Behandlung sollten Nutzen und Risiken von Nusinersen individuell abgewogen werden. Bei Patienten mit ausgeprägter Hypotonie und Ateminsuffizienz bei der Geburt ist vermutlich aufgrund des schweren SMN-Protein-Mangels kein klinisch bedeutsamer Nutzen von Nusinersen zu erwarten.

Der Nutzen von Nusinersen ist nicht für die Langzeitbehandlung untersucht. Deshalb sollte die Fortsetzung der Therapie individuell je nach Krankheitsbild des Patienten und dem Ansprechen auf die Behandlung mit Nusinersen abgewogen werden.

Die Injektionslösung ist im Kühlschrank aufzubewahren und darf nicht eingefroren werden (EMA, 2019).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die 5q-assoziierte SMA ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, bei der eine homozygote Deletion oder Mutation im SMN1-Gen auf dem Chromosom 5q13 vorliegt. Das SMN1-Gen codiert für das Protein SMN, das am Überleben

von selektiven Motoneuronen beteiligt ist. Die genetische Veränderung im SMN1-Gen sorgt dafür, dass auf diesem Weg kein SMN-Protein exprimiert wird. Bei einem ausgeprägten SMN-Mangel sterben Motoneurone im Vorderhorn des Rückenmarks ab, die Muskulatur wird schwächer und atrophiert.

Bei SMA sind verschiedene Schweregrade bekannt. Als eine wichtige Ursache für die phänotypische Variabilität wird das SMN2-Gen angesehen, das in einer unterschiedlichen Anzahl an Genkopien vorliegen kann und zu einem kleinen Teil ebenfalls SMN-Protein exprimiert. Allerdings gibt es vermutlich noch weitere Modifikatoren in der molekularen Pathogenese von SMA.

Die Inzidenz von SMA liegt bei etwa einem Fall auf 10.000 Lebendgeburten. Der Verdacht einer SMA beruht in der Regel auf den klinischen Anzeichen, die Diagnose wird molekulargenetisch gestellt. Für die Erkrankung werden anhand des Manifestationsalters und der motorischen Funktionen verschiedene Phänotypen beschrieben. Zusätzlich wird auch die Anzahl der SMN2-Genkopien berücksichtigt. Allerdings kann der Krankheitsverlauf innerhalb eines Phänotyps sehr variabel sein, und bei etwa einem Viertel der Betroffenen lässt sich keine klare Klassifizierung treffen. Am häufigsten treten die Typen 1, 2 und 3 auf.

Bei SMA vom Typ 0 sind Muskelschwäche und niedriger Muskeltonus bereits bei Neugeborenen erkennbar. In der Schwangerschaft fallen oft abnehmende Kindsbewegungen auf. Die Lebenserwartung ist stark eingeschränkt, nur die wenigsten Betroffenen werden älter als sechs Monate.

Eine SMA vom Typ 1 wird auch als Werdnig-Hoffman-Krankheit bezeichnet und bildet die häufigste Form der Erkrankung. Die typischen Symptome wie niedriger Muskeltonus sowie reduzierte oder fehlende Sehnenreflexe fallen im Alter bis sechs Monate auf. Die Muskelschwäche kann auch die Atmung und das Schlucken beeinträchtigen. Die Kinder sind in der Regel nicht in der Lage, alleine zu sitzen. Die Lebenserwartung beträgt meist nicht mehr als zwei Jahre.

Kinder mit einer SMA vom Typ 2 erhalten die Diagnose im Alter von höchstens 18 Monaten. Sie lernen in der Regel selbständig zu sitzen, allerdings nicht alleine zu laufen. Die Muskelschwäche zeigt sich vor allem in der Beinmuskulatur. Als Begleiterkrankungen entwickeln sich als Resultat der Muskelschwäche oft orthopädische Komplikationen und eine restriktive Lungenerkrankung. Die Lebenserwartung hängt von der Schwere der Symptome ab.

Bei Kindern mit SMA Typ 1 oder Typ 2 ist die häufigste Todesursache Lungenversagen. Bei ausgeprägter Lungeninsuffizienz ist das Abhusten erschwert. Dadurch

sammelt sich Schleim in den Atemwegen, das Risiko für Verschlucken und wiederkehrende Lungenentzündungen steigt.

Kinder und Erwachsene mit SMA Typ 3 (auch Kugelberg-Welander-Erkrankung genannt) erlangen in der Regel irgendwann im Laufe ihres Lebens die Fähigkeit zum selbständigen Gehen. Die fortschreitende Muskelschwäche vor allem in den Beinen kann zu einem späteren Zeitpunkt die Nutzung eines Rollstuhls erforderlich machen. Orthopädische und respiratorische Komplikationen sind eher selten.

Eine SMA Typ 4 bildet die mildeste Form der spinalen Muskelatrophie. Die Erkrankung tritt in der Regel in der Jugend oder im jungen Erwachsenenalter auf. Die Betroffenen können in der Regel laufen (Kolb & Kissel, 2015).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung beruht auf den beiden pivotalen randomisierten kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studien ENDEAR und CHERISH.

An der ENDEAR-Studie nahmen 122 Kinder mit SMA im mittleren Alter von 160 bis 180 Tagen teil, bei denen die Symptome der Erkrankung innerhalb der ersten sechs Lebensmonate aufgetreten waren. Die Diagnose SMA wurde genetisch bestätigt. Die Kinder wurden im Verhältnis 2:1 der Behandlung mit Nusinersen beziehungsweise einer Sham-Behandlung zugeteilt. In der Nusinersen-Gruppe wurde die Dosierung auf der Basis des geschätzten Volumens der Zerebrospinalflüssigkeit im jeweiligen Lebensalter angepasst, bezogen auf eine Dosis von 12 mg für Kinder ab zwei Jahre. Die Behandlung erfolgte an den Tagen 1, 15, 29 und 64, Erhaltungsdosen wurden an den Tagen 183 und 302 verabreicht.

Primäre Endpunkte waren der Anteil der Kinder, die definierte motorische Meilensteine erreichten, beurteilt anhand der *Hammersmith Infant Neurological Examination*, sowie das ereignisfreie Überleben. Erhoben wurde dabei die Zeit bis zum Tod beziehungsweise permanenter Beatmung. Zu den sekundären Endpunkten gehörte unter anderem das Gesamtüberleben.

Nach der präspezifizierten Interim-Analyse im Juni 2016 wurde die Studie wegen deutlicher Überlegenheit der Nusinersen-Behandlung vorzeitig beendet. Die Behandlungsdauer betrug sechs bis 442 Tage. In der Abschlussanalyse wurden 51 % der Kinder als Responder im Hinblick auf die motorischen Meilensteine eingestuft, in der Gruppe mit Sham-Behandlung waren es 0 %. Ereignisfreies Überleben erreichten 61 % der Kinder mit Nusinersen und 34 % mit Sham-Behandlung. Das Gesamtüberleben lag bei 84 % in der Nusinersen-Gruppe und bei 61 % in der

Sham-Gruppe. Bei allen diesen Endpunkten war der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch signifikant (EMA, 2017; Finkel et al., 2017).

An der CHERISH-Studie nahmen 126 Kinder mit SMA im mittleren Alter von drei bis vier Jahren teil, die bei Auftreten der Symptome älter als sechs Monate waren. Die Diagnose SMA wurde genetisch bestätigt. Die Kinder wurden im Verhältnis 2:1 der Behandlung mit Nusinersen beziehungsweise eine Sham-Behandlung zugeteilt. In der Nusinersen-Gruppe betrug die Dosis 12 mg. Die Behandlung erfolgte an den Tagen 1, 29 und 85, eine Erhaltungsdosis wurde an Tag 274 verabreicht. Primärer Endpunkt waren die Veränderungen auf der *Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded* (HFMSE).

Nach der präspezifizierten Interim-Analyse im August 2016 wurde die Studie wegen deutlicher Überlegenheit der Nusinersen-Behandlung vorzeitig beendet. Die Abschlussanalyse nach einer Behandlungszeit von 15 Monaten zeigte eine statistisch signifikante Differenz zwischen den Gruppen von 4,9 Punkten auf der HFMSE-Skala (EMA, 2017; Mercuri et al., 2018).

Die bisherigen Daten aus noch laufenden Nachbeobachtungsstudien mit offenem Design stützen die Ergebnisse der pivotalen Studien.

Die laufende unverblindete Extensionsstudie SHINE erfasst Langzeitdaten zu Patienten, die zuvor an anderen klinischen Studien teilgenommen hatten. Eingeschlossen sind 100 Patienten mit frühem Krankheitsbeginn, hauptsächlich aus der ENDEAR-Studie (n = 89, davon 65 aus der Interventions- und 24 aus der Scheininterventionsgruppe), und 170 Patienten mit späterem Krankheitsbeginn, hauptsächlich aus der CHERISH-Studie (n = 125, davon 105 aus der Interventions- und 20 aus der Scheininterventionsgruppe), die nun alle mit Nusinersen behandelt werden (Biogen Canada, 2020).

Die seit 2015 laufende multinationale (15 Zentren in sieben Ländern) einarmige Phase II-Studie NURTURE (NCT02386553) untersucht die präsymptomatische Behandlung von SMA mit Nusinersen (De Vivo et al., 2019). Eingeschlossen wurden 25 Säuglinge ≤ sechs Wochen mit genetisch nachgewiesener 5q-assoziierter SMA, davon 15 mit zwei *SMN2*-Genkopien und 10 mit drei *SMN2*-Genkopien. Die Kinder waren bei Therapiebeginn im Median 19 Tage alt und erhielten zur Aufsättigung an den Studientagen 1, 15, 29 und 64 jeweils 12 mg Nusinersen intrathekal und anschließend ab Studientag 183 alle vier Monate die Erhaltungsdosis über einen geplanten Zeitraum von insgesamt fünf Jahren. Primärer Endpunkt der Studie ist der kombinierte Endpunkt Zeit bis Tod oder respiratorische Intervention, welche definiert ist als invasive oder nicht invasive Beatmung für ≥ sechs Stunden pro Tag durchgehend für ≥ sieben Tage oder Tracheotomie. Weitere Endpunkte sind u. a.

das Erreichen bestimmter motorischer Meilensteine, Krankenhausaufenthalte aufgrund von respiratorischen Ereignissen sowie schwere UE und Therapieabbrüche wegen UE. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse vom 29.03.2019 bei einem Durchschnittsalter von 34,8 Monaten lebten alle 25 Kinder ohne Tracheotomie oder permanente Beatmung. Alle Kinder konnten ohne Unterstützung sitzen und 88 % (22 von 25) ohne Hilfe laufen. Hinsichtlich der UE gab es keine eindeutig auf Nusinersen zurückzuführenden Nebenwirkungen, wenn man von den mit der Lumbalpunktion verbundenen unerwünschten Wirkungen absieht. Auch traten keine klinisch relevanten Thrombozytopenien oder Leberfunktionsstörungen auf.

Daten für Kinder mit SMA Typ 0 beziehungsweise Typ 4 fehlen bisher. Gleiches gilt für Daten zur langfristigen Anwendung sowie ggf. notwendigen Dosisanpassungen.

Zum Zeitpunkt der Zulassung beruhte die Einschätzung zur Sicherheit von Nusinersen auf den Daten von 173 Säuglingen und Kindern. Die Mehrzahl der unerwünschten Arzneimittelereignisse in den Zulassungsstudien wurden nicht kausal auf den Wirkstoff Nusinersen, sondern auf den natürlichen Verlauf der Erkrankung beziehungsweise auf die Lumbalpunktion zurückgeführt (EMA, 2017).

Nach der Markteinführung wurden als Nebenwirkungen Meningitis und Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödem, Urtikaria und Ausschlag berichtet (EMA, 2019). Im Juli 2018 wurde ein Rote-Hand-Brief versandt, der über Fälle eines kommunizierenden Hydrozephalus bei Behandlung mit Nusinersen informierte (AKdÄ, 2018).

Leitlinienempfehlungen

Zum Zeitpunkt der Erstellung der internationalen Leitlinie *„2017 Standards of Care for spinal muscular atrophy“* war Nusinersen noch nicht zugelassen. Die Leitlinie erwähnt den Wirkstoff und die frühen positiven Ergebnisse, weist aber auch auf die nötige Infrastruktur zur Verabreichung von Nusinersen sowie für das notwendige Monitoring hin. Auch die hohen Kosten und die Unklarheit der langfristigen Kostenübernahme durch die Krankenversicherungen werden thematisiert (TREAT-NMD Neuromuscular Network, 2017).

Die NICE-Guideline empfiehlt den Einsatz von Nusinersen nur für präsymptomatische SMA beziehungsweise SMA Typ 1, 2 oder 3 unter bestimmten Bedingungen. Die Empfehlung ist auf fünf Jahre befristet und sieht weitere Datenauswertungen vor (NICE, 2019).

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.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde durch den G-BA im Juli 2017 für die verschiedenen Typen der 5q-assoziierten SMA getrennt festgestellt: Bei Typ 1 wurde ein erheblicher Zusatznutzen zuerkannt, bei Typ 2 ein beträchtlicher Zusatznutzen, für Typ 3 und Typ 4 wurde der Zusatznutzen als nicht quantifizierbar eingestuft.

Für die Nutzenbewertung wurden im Wesentlichen die Ergebnisse der beiden pivotalen Zulassungsstudien herangezogen. Tragende Gründe für den Beschluss waren bei Patienten mit SMA Typ 1 eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens hinsichtlich der Mortalität und Morbidität. Die Bewertung für Patienten mit SMA Typ 2 beruht auf der Einschätzung, dass mit Nusinersen eine bislang nicht erreichte Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine spürbare Linderung der Erkrankung möglich ist.

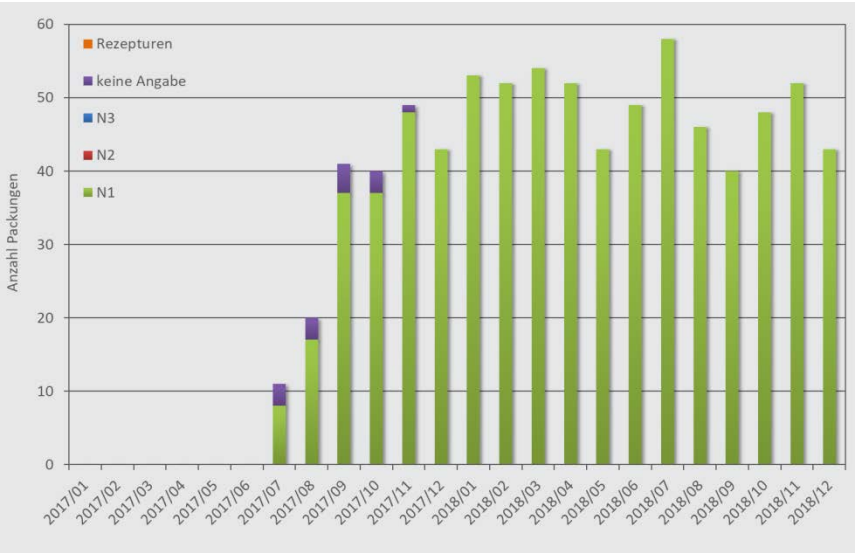
Für Patienten mit SMA Typ 3 legte der pU keine separate Auswertung vor, so dass unklar ist, wie viele Patienten mit diesem Krankheitsbild in der CHERISH-Studie tatsächlich eingeschlossen waren. Für Patienten mit SMA Typ 4 wurden keine Daten vorgelegt.

Der Beschluss wurde befristet, da weitere Daten aus laufenden Studien erwartet werden. Zunächst war eine Befristung bis zum 01.01.2020 vorgesehen, diese wurde im Mai 2019 jedoch bis zum 01.07.2024 verlängert, da absehbar war, dass bis zum ursprünglich vorgesehenen Zeitpunkt keine ausreichend aussagekräftigen Daten vorliegen würden (GBA, 2017). Zur Einschätzung der Sicherheit und Wirksamkeit bei Langzeitanwendung sind vor allem die für das Jahr 2023 erwarteten finalen Ergebnisse der *post-authorisation efficacy studies* (PAES) NURTURE und SHINE erforderlich.

Versorgungsanalysen

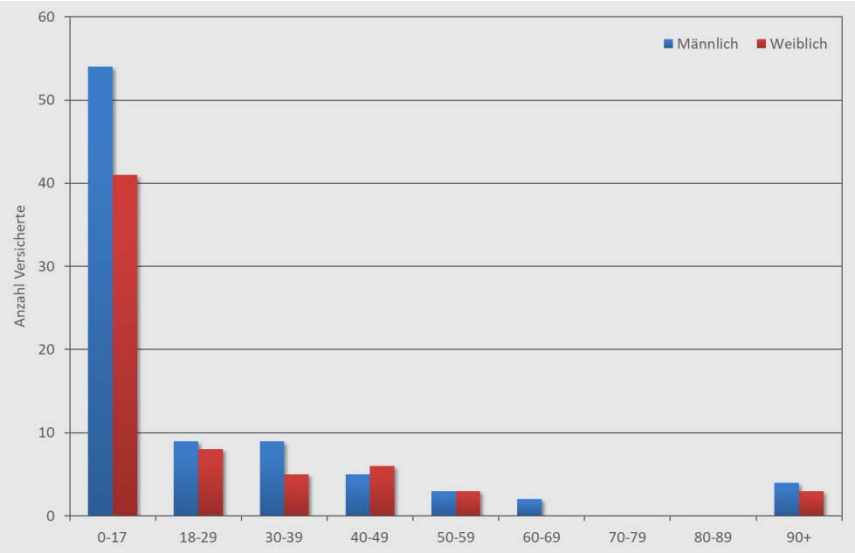
Ab Juli 2017 steigt das verordnete Volumen von Nusinersen zunächst an und bleibt dann mit einigen Schwankungen auf einem änhlichen Niveau. Das Maximum des betrachteten Zeitraums wird im Juli 2018 mit 58 Packungen erreicht. Verordnet werden dabei überwiegend N1-Packungen.

Abbildung 4.22.2: Verordnete Packungen Nusinersen je Monat nach Packungsgrößen (2017 – 2018)



Dem Krankheitsbild entsprechend wird Nusinersen am häufigsten bei Kindern und Jugendlichen verordnet. Mit zunehmendem Alter nimmt die Verodnungprävalenz u. a. aufgrund der geringen Überlebensrate von erkrankten Patienten stark ab. Männer sind dabei häufiger betroffen als Frauen.

Abbildung 4.22.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Nusinersen nach Alter und Geschlecht (2018)



Quellen

AKdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2018). Drug Safety Mail 2018-41: Rote-Hand-Brief zu Spinraza® (Nusinersen): Berichte über das Auftreten eines kommunizierenden Hydrozephalus, der nicht mit einer Meningitis oder Blutung in Verbindung steht. https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2018-41.html, letzter Zugriff: 25.04.2020.

Biogen Canada (2020). SPINRAZATM Product Monograph. https://www.biogen.ca/content/dam/corporate/en_CA/pdfs/products/SPINRAZA/SPINRAZAProduct_Monograph_EN.pdf, letzter Zugriff: 25.06.2020.

De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS et al. (2019). Nusinersen initiated in infants during the pre-symptomatic stage of spinal muscular atrophy: interim efficacy and safety results from the phase 2 NURTURE study. Neuromuscul Disord 29(11): 842-856.

EMA – European Medicines Agency (2017). EPAR (Public Assessment Report) Spinraza. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spinraza, letzter Zugriff: 25.04.2020.

EMA – European Medicines Agency (2019). Fachinformation Spinraza® (Stand August 2019). https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_en.pdf, letzter Zugriff: 25.04.2020.

Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J et al. (2017). Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. N Engl J Med 377(18): 1723–1732.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer: 53–148.

GBA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nusinersen. https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/298/, letzter Zugriff: 25.04.2020.

Kolb SJ & Kissel JT (2015). Spinal Muscular Atrophy. Neurol Clin 33(4): 831–846.

Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM et al. (2018). Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. N Engl J Med 378(7): 625–635.

ClinicalTrials.gov (2015). A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02386553, letzter Zugriff: 30.01.2020.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2019). Nusinersen for treating spinal muscular atrophy.

Prescrire Int. (2018). Nusinersen (Spinraza®) in spinal muscular atrophy. Prescrire Int. 27, 290.

PZ – Pharmazeutische Zeitung (2019). Nusinersen|Spinraza|99|2017. https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/nusinersenspinrazar992017/, letzter Zugriff: 03.02.2020.

TREAT-NMD Neuromuscular Network (2017). 2017 Standards of Care for Spinal Muscular Atrophy (SMA). https://treat-nmd.org/care-overview/2017-standards-of-care-for-spinal-muscular-atrophy-sma/, letzter Zugriff: 03.02.2020.

4.23 Obeticholsäure

Handelsname: Ocaliva®	**Pharmazeutischer Unternehmer:**
Indikation: Primäre biliäre Cholangitis	**Intercept Pharma Deutschland GmbH**
ATC-Code: A05AA04	**Markteinführung: Januar 2017**
Darreichungsform: Filmtabletten	**DDD: 10 mg** **C, O, ▼**

Bewertung

Mit Markteintritt von Obeticholsäure (*Obeticholic Acid,* OCA), (*6α-ethyl chenodeoxycholic acid*, 6-ECDA), liegt seit 15.01.2017 erstmals ein Farnesoid-X-Rezeptor (FXR)-Agonist zur Behandlung der primären biliären Cholangitis (PBC) vor (Lauer-Fischer, 2020). Den Status als Wirkstoff zur Therapie eines seltenen Leidens erkannte der Ausschuss *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) der EMA bereits im Jahr 2010 an (COMP, 2010). Am 12.12.2016 wurde OCA (Handelsname: Ocaliva®) von der EC auf Empfehlung des CHMP der EMA in Kombination mit der Standardtherapie Ursodeoxycholsäure (UDCA) oder bei deren Unverträglichkeit als OCA-Monotherapie bei unerfülltem Behandlungsbedarf (*unmet medical need*) zur Therapie der PBC, unter der Bedingung der Durchführung weiterer Studien zur Sicherheit (NCT03633227) und den Langzeiteffekten (COBALT; NCT02308111) zugelassen, d. h. in Form von *conditional approval*. Seitens der FDA erhielt Intercept Pharma bereits am 27.05.2016 die Zulassung für OCA im beschleunigten Verfahren (*priority review*) sowie die Anerkennung als Arzneimittel zur Therapie eines seltenen Leidens, d. h. den *Orphan*-Status (FDA, 2016). Geprüft wurde OCA jedoch auch bei diversen Lebererkrankungen (ClinicalTrials.gov, 2020), hierunter auch nicht-alkoholische Fettlebererkrankung mit einer geschätzten Häufigkeit von 20 bis 30 % in der europäischen Bevölkerung (Weiß et al., 2014).

OCA wurde von der Struktur des endogenen Liganden des FXR, d. h. Chenodeoxycholsäure, der auch als Arzneimittel verfügbar ist, abgeleitet und bindet 100-fach stärker am FXR im Zellkern. OCA reduziert die Synthese von Gallensäuren und fördert deren Abfluss in Folge der Induktion der Transporter *Bile Salt Excretory Pump* (BESP) sowie *heterodimer protein Organic Solute Transporter* (OST) *α/β*. Weiterhin werden OCA antifibrotische und antientzündliche Effekte zugeschrieben (CHMP, 2016c). OCA liegt als Filmtablette mit 5 bzw. 10 mg Wirkstoff vor. Sicherheitshalber muss vor Therapiebeginn der Leberfunktionsstatus erhoben werden. Patienten mit Leberinsuffizienz *Child-Pugh*-Klasse B bzw. C beginnen mit 5 mg einmal wöchentlich und können nach drei Monaten auf zweimal 10 mg wöchentlich die Dosis erhöhen. Patienten ohne Zirrhose oder mit *Child-Pugh*-Klassifikation A beginnen mit einmal täglich 5 mg und können die Dosis auf täglich 10 mg nach sechs Monaten verdoppeln (CHMP, 2016a).

An PBC, die früher als primäre biliäre Zirrhose bezeichnet wurde, erkranken zehnmal mehr Frauen als Männer. Der Erkrankungsbeginn liegt im vierten bis sechsten Lebensjahrzehnt. Häufig fallen erhöhte Leberwerte im Rahmen anderer Untersuchungen auf. Patienten berichten über abdomielle Beschwerden, Gelenk- und Knochenschmerzen, Fatigue, Pruritus oder Sicca-Symptomatik (Vetter & Kremer, 2018). Es handelt sich um eine chronische, granulomatöse, immunvermittelte Erkrankung der kleinen Gallenwege, die zum Rückstau von Gallenflüssigkeit sowie Entzündung führt. Unbehandelt kann es zum Gewebsumbau der Leber mit Fibrose, Zirrhose und zur Notwendigkeit einer Transplantation kommen (Strassburg, 2018).

Die Zulassung von OCA basiert auf der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie 747-301 bzw. POISE (Sponsor: Intercept Pharmaceuticals, NCT01473524). In POISE wurde die Gabe von OCA in 10 mg vs. Titration von eingangs 5 mg über ein halbes Jahr auf 5 bis 10 mg während der Monate 7 bis 12 vs. Placebo jeweils *add-on* zur Basistherapie mit UDCA (n=207) bzw. bei deren Unverträglichkeit als OCA-Monotherapie (n=10) verglichen. Eingeschlossen werden konnten Patienten mit PBC und entweder zwölfmonatiger Vortherapie mit UDCA oder bei deren Unverträglichkeit nach dreimonatiger UDCA-Abstinenz. Der Laborparameter alkalische Phosphatase (ALP), der bei PBC frühzeitig ansteigt, musste mindestens 1,67-fach über der oberen Grenze des Normalbereiches (*Upper Limit(s) of Normal*, ULN), oder das Gesamtbilirubin, welches später im Krankheitsverlauf der PBC ansteigt, über ULN jedoch unter der zweifachen ULN liegen. Nicht teilnehmen durften PBC-Patienten mit weiteren Lebererkrankungen wie Hepatitis B oder C, nicht-alkoholischer Steatohepatitis (NASH) oder primär sklerotisierender Cholangitis (PSC) (ClinicalTrials.gov, 2011). Den primären Endpunkt nach zwölf Monaten, der die drei Kriterien ALP < 1,67 ULN, Gesamtbilirubin ≤ ULN und ALP-Senkung ≥ 15 % im Vergleich zu Studienbeginn kombiniert, erreichten Patienten im Titrationsarm zu 46 % vs. 47 % im 10 mg-Arm vs. 10 % im Placebo-Arm [p < 0,001], wobei die Senkung der ALP hierzu überwiegend beigetragen hat (Nevens et al., 2016). Für einige sekundäre Endpunkte, wie die Laborparameter ALP, konjugiertes Bilirubin, Gamma-Glutamyl-Transferase (γGGT), Alanin-Aminotransferase (ALT) bzw. Aspartat-Aminotransferase (AST) konnten statistisch signifikante Vorteile gegenüber Placebo zu Monat 12 gezeigt werden, für andere Laborparameter wie Albumin, Prothrombinzeit oder Quick-Wert bzw. *International Normalized Ratio* (INR) hingegen nicht. In Responderanalysen zur ALP-Reduktion ≥ 40 % zu Monat zwölf konnte in beiden Verum-Armen bei rund einem Drittel der Patienten ein Vorteil für OCA gezeigt werden (CHMP 2016b).

PBC weist einen langen Krankheitsverlauf auf, sodass nach einer zwölfmonatigen Studie Ergebnisse zu harten Endpunkten, wie der Vermeidung von Lebertransplantationen oder krankheitsbedingten Todesfällen, nicht zu erwarten sind. Während

der Studie trat ein Todesfall in der OCA-Gruppe auf. Neben den Laborparametern als Surrogatendpunkten wurden Daten zur Morbidität mittels 5D-Fragebogen sowie Pruritus *Visual Analogue Scale* (Pruritus VAS) operationalisiert, welche zu Monat 12 nicht statistisch signifikant ausfielen. Endpunke zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) wurden mittels PCB-40 Fragebogen erfasst. In den Kriterien Jucken, Fatigue, emotionale Domäne oder soziale Funktion konnten keine statistisch signifikanten Vorteile für OCA gezeigt werden. Unerwünschte Ereignisse (UE) traten insgesamt häufiger unter Verum, d. h. im 10 mg-Arm 95 % vs. 93 % im Titrations-Arm vs. 90 % unter Placebo auf. Ein unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (UESI) für die EMA war Pruritus, der insbesondere mit mittlerer bzw. schwerer Ausprägung zu 17 % unter Placebo vs. 40 % im Titrations-Arm vs. 49 % unter 10 mg OCA auftrat (CHMP 2016b).

Nach Abschluss der doppelblinden Phase konnten die Teilnehmer der Studie POISE in eine offene Langzeitsicherheitsstudie wechseln, wobei alle Teilnehmer (n = 193) eine erneute dreimonatige Titrationsphase mit 5 mg OCA erfuhren. Daten einer Interimsanalyse bestätigen die Effekte auf die Laborparameter ALP und Gesamtbilirubin, wobei 77 % der Patienten Pruritus sowie 33 % Fatigue als UE berichteten (Trauner et al., 2019). Offen bleibt die Frage zu den Langzeiteffekten von OCA auf den Cholesterinstoffwechsel, insbesondere die Senkung des *high-density-lipoprotein* (HDL) und die Erhöhung des *low-density-lipoprotein* (LDL) durch OCA (Strassburg et al., 2017).

In einem *Editorial* der Originalpublikation der pivotalen Studie werden kritische Fragen zur klinischen Relevanz der Ergebnisse im Hinblick auf Therapieentscheidungen bei Patienten mit PBC ab dem dreizehnten Behandlungsmonat und Jahrestherapiekosten in Höhe von US-$ 70.000 sowie einer Ansprechrate auf OCA um 50 % aufgeworfen (Pratt, 2016). Ein Leserbrief würdigt die Laborparameter als Surrogatendpunkte kritisch und merkt an, dass bei 50 % der Studienteilnehmer keine Werte zur Lebersteifigkeit vorliegen und nur bei 20 % Werte > 16,9 kPa gemessen wurden (Jindal et al., 2016). Ergebnisse der behördlich beauflagten Studie COBALT werden für das Jahr 2023 erwartet (ClinicalTrials.gov, 2014). Im Rahmen der mündlichen Anhörung des G-BA kam die Frage nach der Ethik des Studiendesigns, d. h. Testung von OCA vs. Placebo bei PBC und zugelassenen Behandlungsalternativen, d. h. UDCA, auf (G-BA, 2017b). Daten der zweiten beauflagten Studie (NCT03633227) zur Bewertung von Pharmakokinetik und Sicherheit bei PBC-Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion werden für Dezember 2022 avisiert (ClinicalTrials.gov, 2018b). Derzeit werden zwei weitere Phase-III-Studien mit OCA zur Therapie der NASH von Intercept Pharma durchgeführt. REGENERATE (NCT02548351) evaluiert den Einfluss von OCA auf Patienten mit Fibrose, wobei Ergebnisse in 2022 erwartet werden (ClinicalTrials.gov, 2015). REVERSE (NCT

03439254) untersucht die Wirkung von OCA bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose, Ergebnisse werden in 2021 erwartet (ClinicalTrials.gov, 2018a).

Am 08.02.2018 informierte der pU mittels Rote-Hand-Brief über die Notwendigkeit der korrekten Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Zirrhose bzw. erhöhten Bilirubinwerten; *Child-Pugh*-Klasse B bzw. C) mit zweimal wöchentlicher anstatt einmal täglicher Gabe. Vorausgegangen waren Berichte über schwere Leberschäden und Todesfälle in Folge von Überdosierung von OCA (Intercept Pharma, 2018). Die FDA informierte bereits am 21.09.2017 mittels *Warning letters* über Leberschäden und Todesfälle unter einer Therapie mit OCA, basierend auf Meldungen des FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (a-t, 2017b).

In der aktuellen S2k-Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, (DGVS) wird in Empfehlung 61 eine individuelle Bewertung des Nutzens einer Zweitlinientherapie mit OCA diskutiert. Im Kommentar folgen Hinweise auf die Alternativen Budesonid bei PBC-AIH-Overlap-Syndrom sowie Fibrate im *off-Label*-Gebrauch. Das Fehlen harter Endpunkte wird von den Leitlinienautoren unterstrichen (Strassburg et al., 2017).

Der G-BA stellt in seinem bis zum 31.10.2023 befristeten Beschluss vom 06.07.2017 zu OCA einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** (ZN) fest. Mit Zulassung als Arzneimittel zur Therapie eines seltenen Leidens wird ein ZN automatisch zuerkannt und nur dessen Ausmaß bewertet, eine reguläre Bewertung erfolgt erst ab Überschreiten eines Jahresumsatzes von 50 Mio. € Im Beschluss des G-BA werden Jahrestherapiekosten in Höhe von 48.728,89 € sowie 1.050 bis 7.350 Patienten mit PBC dokumentiert, hieraus ergibt sich die Notwendigkeit eines zeitnahen regulären Bewertungsverfahrens (G-BA, 2017a). Grundlage der Bewertung des G-BA bildet die pivotale Studie POISE, wobei nur der Titrations- vs. Placebo-Arm analog zur Zulassung vom G-BA berücksichtigt wurde. Desgleichen wurden vom G-BA die OCA-Monotherapie (n = 10) sowie die sich an POISE anschließende LTSE nicht berücksichtigt. Der G-BA begründet seine Entscheidung mit dem Mangel signifikanter Unterschiede patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität, dem Vorliegen signifikanter Unterschiede zuungunsten von OCA bei Nebenwirkungen, insbesondere UE, SUE sowie Pruritus und der fehlenden Validierung der für OCA günstigen Labor-/Surrogatparameter AP- bzw. Bilirubinkonzentration. Die Befristung der Gültigkeit ergibt sich aus der laufenden Studie COBALT, deren Ergebnisse im Jahr 2023 erwartet werden (G-BA, 2017c).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
Farnesoid-X-Rezeptor (FXR) Agonist mit Zulassung zur Zweitlinienbehandlung der PBC in Kombination mit Standardtherapie UDCA oder bei UDCA-Unverträglichkeit eine OCA-Monotherapie	Langzeitdaten fehlen zu Mortalität, Morbidität und HRQoL, UAW-Profil ungünstig; RHB zur Dosierung sowie bereits Auftreten schwerer UAW bzw. Todesfällen unter Therapie	keine Kostenbewertung, 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	Umstrittenes Therapieprinzip	–	Not acceptable	Sprunginnovation

Kosten

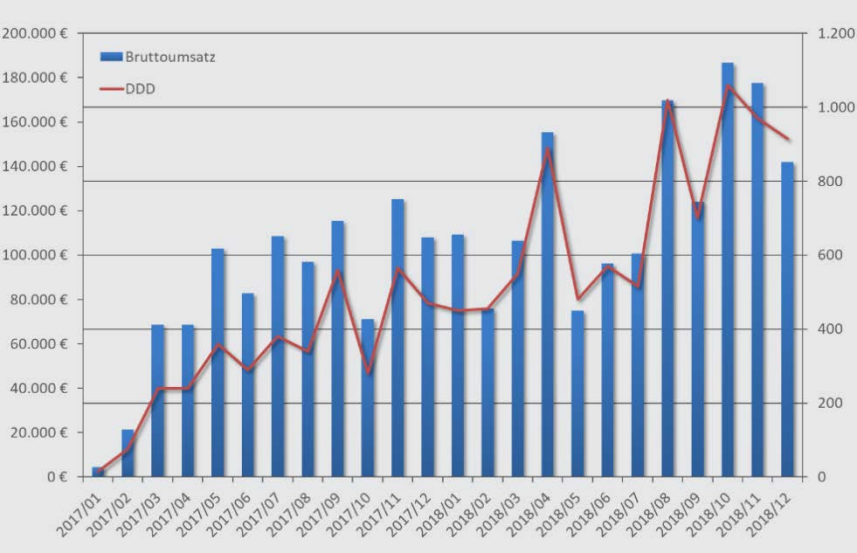
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Obeticholsäure	**5 – 10 mg 1x tgl.**	**365**	**36.980,41 €**
a) nicht zirrhotisch bzw. Child-Pugh Klassifikation A	5 – 10 mg 1x tgl	365	36.980,41 €
b) dekompensierte Zirrhose bzw. Child-Pugh B oder C	5 – 10 mg 1 – 2x wöch.	52 – 104	5.268,64 € – 10.536,88 €
Basistherapie Ursodesoxycholsäure 14 +/-2 mg je kg KG	924 – 1.232 mg tgl.	365	419,75 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020
Ergänzende Dosierungen anhand des Rote-Hand-Briefs

Versorgungsanalysen

Ab Markteintritt im Januar 2017 nehmen sowohl Verbrauch als auch Bruttoumsatz im ersten Jahr auf bis 108.000 € bzw. 470 DDD im Dezember 2017 zu. Bedingt durch den Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V wird eine deutliche Preisreduktion um 21 % im Februar 2018 mit rund 76.000 € bei 455 DDD sichtbar. Das Maximum des Auswertungszeitraums liegt im Oktober 2018 mit 187.000 € sowie 1.060 DDD. Nach Ende des Auswertungszeitraums folgen zwei weitere Preissenkungen, zum 15.01.2019 um 28 % sowie zum 15.01.2020 um 33 % im Vergleich zum Markteintritt.

Abbildung 4.23.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Obeticholsäure nach Monaten (2017 – 2018)



Wirkstoff und Pharmakologie

Mit Obeticholsäure, *obeticholic acid* (OCA, Synonym: 6α-Ethyl-Chenodeoxycholsäure, 6-ECDA), liegt der erste zugelassene synthetische Agonist am Farnesoid-X-Rezeptor (FXR) zur Zweitlinientherapie der PBC vor. Abgeleitet wurde die Struktur vom natürlichen Liganden des FXR Chenodeoxycholsäure, CDCA, die auch als Arzneimittel zur Auflösung von Gallensteinen zugelassen war und nunmehr ausschließlich zur Therapie des seltenen Leidens zerebrotendinöse Xanthomatose zur Verfügung steht, wobei sich der Preis für CDCA binnen sieben Jahren um das 450-Fache erhöht hat (a-t, 2017a). Durch Einfügen einer α-Ethylgruppe in Position 6 am

Ring B der CDCA bindet OCA 100-fach stärker am FXR. Physiologisch findet sich der FXR in Zellen von Leber, Niere und Darm. Eine Aktivierung des FXR im Zellkern bewirkt eine erhöhte Synthese von Fibroblastenwachstumsfaktor 19, *fibroblast growth factor-19* (FGF-19), Induktion der Transkription des Faktor heterodimer Proteins, *factor heterodimer protein* (SHP) sowie Hemmung der Cholesterol-7α-Hydroxylase (Synonym: CYP7A1) mit verringerter Synthese der Gallensäuren. Ergänzend werden Gallensäuretransporter wie *Bile Salt Excretory Pump*, BSEP und *Heterodimer Protein Organic Solute Transporter α/β* (OST α/β) verstärkt gebildet (Beaudoin Brouwer Malinen, 2020). Dies führt im Ergebnis zu einer verringerten Bildung und zu erhöhtem Abfluß von Gallensäuren. Desweiteren weist OCA sowohl antifibrotische als auch antiinflammatorische Eigenschaften auf und moduliert den Lipid- und Glucosestoffwechsel (Rizzo et al., 2010).

Die Resorption erfolgt mit medianer t_{max} von 2h, OCA wird zu 99 % an Plasmaeiweiße gebunden, weist ein Verteilungsvolumen von 618 Litern auf, wobei Daten zu den wirksamen Metaboliten Glyko- und Tauro-OCA bisher noch nicht vorliegen. OCA wird mittels Konjugation mit Glycin bzw. Taurin in der Leber verstoffwechselt und unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf, was zu einer Akkumulation von Glyko- bzw. Tauro-OCA im Verhältnis von 13,8 bzw. 12,3 zu OCA führen kann. Als weiterer Metabolit wird OCA-3-Glukuronid gebildet. Insgesamt beträgt die renale Elimination weniger als 3 % und mehr als 87 % werden mit den Fäzes ausgeschieden. Dies erklärt die Notwendigkeit der Dosisanpassung bei Leberinsuffizienz, da der AUC-Wert bei Child-Pugh Klasse A, B bzw. C um das 1-, 13-, 4- bzw. 17-fache zunimmt (CHMP, 2016a; CHMP, 2016b).

Zulassung und Präparat

Der Ausschuß für Arzneimittel zur Therapie seltener Leiden der EMA, *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP), erteilte OCA den Status einer *orphan-designation* für die Indikationen primäre biliäre Cholangitis, vormals bezeichnet als primär biliäre Zirrhose (PBC) (EU/3/10/753) im Jahr 2010 sowie primär sklerotisierende Cholangitis (PSC) (EU/3/13/1228) im Jahr 2014 (EMA, 2020b). Voraussetzung hierfür ist, daß der Wirkstoff und das hieraus entwickelte Arzneimittel für die Therapie von Patienten mit seltenen Leiden geeignet sind, d.h. dass gemäß Definition höchstens fünf Patienten je 10.000 Einwohner in der EU hiervon betroffen sind. Der pharmazeutische Unternehmer erhält in Folge dieses Status umfangreiche Unterstützung der Zulassungsbehörde beim Erstellen des Prüfplans (Protokoll-Assistenz), des Zulassungsantrages (*Scientific Advice*), eine Gebührenreduktion sowie garantierte Marktexklusivität für zehn Jahre (Dingermann, 2013). Als erste Indikation erfolgte seitens der EC auf Empfehlung des CHMP der EMA die Zulassung von OCA zur Zweitlinientherapie der PBC zusätzlich zur Standardtherapie Ursodeoxycholsäure (UDCA) oder bei UDCA-Unverträglichkeit als OCA-

Monotherapie zum 12.12.2016 (EMA, 2020a). Auf eine Therapie mit UDCA sprechen 50 % bis 70 % der PBC-Erkrankten an. Für 30 % bis 50% der Patienten, deren Therapie mit UDCA nicht erfolgreich verläuft, besteht Bedarf für weitere Therapieoptionen, d.h. es liegt für diese mit erhöhtem Progressionsrisiko ein *unmet medical need* vor (CHMP, 2016b; Lohse, 2017). Aufgrund der langjährigen Dauer der PBC und einer nur zwölfmonatigen Phase-III-Studie knüpfte der CHMP der EMA die Zulassung an die Bedingung der Durchführung weiterer Studien zur Sicherheit (NCT03633227) und den Langzeiteffekten (COBALT; NCT02308111) , d.h. dass bei OCA ein *conditional approval* vorliegt (CHMP, 2016b; EMA, 2020a; ClinicalTrials.gov, 2014; ClinicalTrials.gov, 2018b). Seitens der FDA erhielt *Intercept Pharma* bereits am 27.05.2016 die Zulassung für OCA im beschleunigten Verfahren (*priority review*) sowie die Anerkennung als Arzneimittel zur Therapie eines seltenen Leidens (*orphan-drug-status*) (FDA, 2016). Geprüft wurde OCA jedoch auch bei diversen Lebererkrankungen (ClinicalTrials.gov, 2020), hierunter auch nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) mit einer geschätzten Häufigkeit von 20 % bis 30% in der europäischen Bevölkerung sowie rund 15 Mio. Patienten in den Vereinigten Staaten (Weiß Rau Geier, 2014). Eine *New Drug Application* (NDA), d.h. einen weiteren Antrag auf Zulassungen für die Indikation Leberfibrose in Folge von *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH) hat der pU im September 2019 bei der FDA eingereicht, die jedoch weitere Daten nachforderte und ein Expertengremium einsetzte (Intercept Pharmaceuticals, 2019; Intercept Pharmaceuticals, 2020).

Somit stellt sich die Frage, weshalb zunächst unter Nutzung der Vorteile des *Orphan-Drug*-Status eine Erstzulassung sowohl seitens der FDA als auch der EMA für PBC erfolgte und hiernach der Antrag für die *non-orphan* Indikation NASH in den USA bei der FDA eingereicht wurde. In einem Beitrag im Ärzteblatt greifen Windeler et al. diese Vorgehensweise der pU auf (Windeler et al., 2010).

Die Markteinführung von OCA Tabletten mit 5 mg bzw. 10 mg fand mit Listung in der Lauer-Taxe ab Januar 2017 statt, wobei beide Wirkstärken in entsprechenden Packungsgrößen mit je 30 bzw. 100 Filmtabletten die gleichen Verkaufspreise aufweisen, was auf eine Preisbildung anhand der Indikation und nicht anhand der tatsächlichen Kosten des Wirkstoffes schließen läßt (Lauer-Fischer, 2020).

Informationen zum Indikationsgebiet

Zu den autoimmunen Lebererkrankungen zählen die Autoimmunhepatitis (AIH) und die Entzündungen der Gallenwege (Cholangitiden), die in IgG4 assoziierte (IAC), primär sklerotisierende (PSC) sowie primär biliäre Cholangitis (PBC) unterteilt werden.

An PBC erkranken Frauen rund zehnmal häufiger als Männer, die Erstdiagnose erfolgt zumeist als Zufallsbefund zwischen dem vierten und sechsten Lebensjahrzehnt, wobei zwei der drei nachfolgenden Kriterien erfüllt sein müssen:

- über sechs Monate chronisch erhöhte Cholestaseparameter (AP),
- Nachweis von PBC-spezifischen antinukleären Antikörpern (ANA) bzw. antimitochondrialen Antikörpern (AMA)
- PBC-typische Histologie.

Als Prävalenz werden 1,91 bis 40,2 Fälle je 100.000 Einwohner mit lokalen Häufungen berichtet. Somit zählt die PBC zu den seltenen Erkrankungen (Strassburg et al., 2017). Weltweit wird die Inzidenz der PBC auf 1 je 1.000 Frauen mit Lebensalter über 40 Jahre geschätzt, für Europa wird eine Inzidenz von 1 bis 2 je 100.000 Einwohner berichtet (Hirschfield et al., 2017). Bei der multifaktoriellen Genese einer PBC liegt einerseits eine genetische Prädisposition mit HLA, IL12A und IL12RB2 Varianten vor, andererseits konnte der Einfluss von Umweltnoxen wie Escherichia coli Infektionen auf die PBC im Tiermodell gezeigt werden (Hirschfield et al., 2009; Tanaka et al., 2017; Wang et al., 2014). Es handelt sich um eine chronische Autoimmunerkrankung mit selektiver Zerstörung der biliären Epithelzellen (BEC) in den kleinen Gallengängen, verursacht durch gegen die E2 Komponente des Pyruvat-Dehydrogenasekomplexes (PDC-E2) gerichtete antimitochondriale Auto-Antikörper (AMA) sowie autoreaktive CD4 und CD8 T-Zellen nach Verlust der Immuntoleranz. BEC sind bis zu 40 % am Gallenfluß beteiligt und schützen sich selbst mittels eines „Bikarbonat-Schutzschirmes“, der bei PBC defekt ist. Im Ergebnis kommt es zu einem Rückstau von Gallensäuren mit chronischer, lokaler Entzündung, die zu Fibrose, Zirrhose, Nekrosen sowie Granulombildung, der am Ende zu Leberversagen führt. Aus Fallkontrollstudien ist ein Zusammenhang zwischen Harnwegsinfekten mit Escherichia coli und PBC in Folge molelularen Mimikris bakterieller PDC-E2 bekannt, weiterhin sind als Noxen Chlamydien sowie Nocardioides aromaticivorans in der Diskussion (Lleo et al., 2020). Klinisch werden vier Phasen der PBC unterschieden. Die erste, d.h. präklinische Phase imponiert mit AMA, normalen Leberwerten und abnormen Lipidwerten, in der zweiten Phase steigen AP und γ-GT, ggf. bereits auch ALT und/oder AST. In der dritten Phase treten erstmals die Symptome Pruritus, Fatigue sowie Einschränkungen physischer und psychischer Funktionen auf. In der vierten und letzten Phase der PBC dekompensiert die Leber mit Gelbsucht (Ikterus), erhöhtem Bilirubin, Portalvenenhochdruck, Aszites, peripheren Ödemen, Ösophagusvarizenblutungen, Leberzirrhose, hepatozellulärem Krebs, hepatischer Enzephalopathie und ohne Lebertransplantation mit fatalem Ausgang (CHMP, 2016b).

Als extrahepatische Manifestationen der PBC werden *Sjoegren*'s Syndrom (3,5 % bis 73 %), Schilddrüsenfunktionsstörungen, wie Hashimoto- bzw. *Grave's*-Thyreoditis, (5,6 % bis 23,6 %) oder systemische Sklerose (1,4 % bis 12,3 %) genannt (Chalifoux et al., 2017).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung von OCA basiert auf der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie 747-301 bwz. POISE (Sponsor: Intercept Pharmaceuticals, NCT01473524) (ClinicalTrials.gov, 2011). In POISE wurde die Gabe von OCA in 10 mg vs. Titration von eingangs 5 mg über ein halbes Jahr auf 5 bis 10 mg während der Monate sieben bis zwölf vs. Placebo jeweils *add-on* zur Basistherapie mit UDCA (n = 207) bzw. bei deren Unverträglichkeit als OCA-Monotherapie (n=10) verglichen. Eingeschlossen werden konnten Patienten mit PBC und entweder zwölfmonatiger Vortherapie mit UDCA oder bei deren Unverträglichkeit nach dreimonatiger UDCA-Abstinenz. Der Laborparameter alkalische Phosphatase (ALP), der bei PBC frühzeitig ansteigt, musste ≥1,67-fach über der oberen Grenze des Normalbereiches, *upper limit(s) of normal,* (ULN) oder das Gesamtbilirubin, welches später im Krankheitsverlauf der PBC anteigt, >ULN jedoch <2-facher ULN liegen. Nicht teilnehmen durften PBC-Patienten mit weiteren Lebererkrankungen wie Hepatitis B oder C, NASH oder PSC (ClinicalTrials.gov, 2011). Den primären Endpunkt nach zwölf Monaten, der die drei Kriterien ALP <1,67 ULN, Gesamtbilirubin ≤ULN und ALP-Senkung ≥15 % im Vergleich zu Studienbeginn kombiniert, erreichten Patienten im Titrationsarm zu 46 % vs. 47 % im 10 mg-Arm vs. 10 % im Placebo-Arm [p<0,001], wobei die Senkung der ALP hierzu überwiegend beigetragen hat (Nevens et al., 2016). Für einige sekundäre Endpunkte, wie die Laborparameter ALP, konjugiertes Bilirubin, Gamma-Glutamyltransferase (γGT), Alanin-Aminotransferase (ALT) bzw. Aspartat-Aminotransferase (AST) konnten statistisch signifikante Vorteile gegenüber Placebo zu Monat zwölf gezeigt werden, für andere Laborparameter, wie Albumin, Prothrombinzeit oder Quick-Wert bzw. *International Normalized Ratio* (INR) hingegen nicht. In Responderanalysen zur ALP-Reduktion ≥40 % zu Monat zwölf konnte in beiden Verum-Armen bei rund einem Drittel der Patienten ein Vorteil für OCA gezeigt werden (CHMP, 2016c).

PBC weist einen langen Krankheitsverlauf auf, sodaß nach einer zwölfmonatigen Studie Ergebnisse zu harten Endpunkten, wie der Vermeidung von Lebertransplantationen oder krankheitsbedingten Todesfällen nicht zu erwarten sind. Während der Studie trat ein Todesfall in der OCA-Gruppe auf. Neben den Laborparametern als Surrogatendpunkten wurden Daten zur Morbidität mittels 5D-Fragebogen sowie *Pruritus Visual Analogue Scale* (VAS) operationalisiert, welche zu Monat zwölf nicht statistisch signifikant ausfielen. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) wurden mittels PCB-40 Fragebogen erfaßt. In den Kriterien

Jucken, Fatigue, emotionale Domäne oder soziale Funktion konnten keine statistisch signifikanten Vorteile für OCA gezeigt werden. UE traten insgesamt häufiger unter Verum, d.h. im 10 mg-Arm 95 % vs. 93 %-Titrations-Arm vs. 90 % unter Placebo auf. Unerwünschter Effekt von speziellem Interesse, AESI, für die EMA war Pruritus, der insbesondere mit mittlerer bzw. schwerer Ausprägung zu 17 % unter Placebo vs. 40 % im Titrations-Arm vs. 49 % unter 10 mg OCA auftrat (CHMP, 2016b).

Nach Abschluss der doppelblinden Phase konnten die Teilnehmer der Studie POISE in eine offene Langzeitsicherheitsstudie, *long-term safety extension*, LTSE-Arm 747-301 LTSE wechseln, wobei alle Teilnehmer (n=193) eine erneute dreimonatige Titrationsphase mit 5 mg OCA erfuhren. Daten einer Interimsanalyse bestätigen die Effekte auf die Laborparameter ALP und Gesamtbilirubin, wobei 77 % der Patienten Pruritus sowie 33 % Fatigue als UE berichteten (Trauner et al., 2019). Offen bleibt die Frage zu den Langzeiteffekten von OCA auf den Cholesterinstoffwechsel, insbedondere die Senkung von *high-density-lipoprotein* (HDL) und Erhöhung des *low-density-lipoprotein* (LDL) durch OCA (Strassburg et al., 2017).

In einen Editorial der Originalpublikation der pivotalen Studie werden kritische Fragen zur klinischen Relevanz der Ergebnisse im Hinblick auf Therapieentscheidungen bei Patienten mit PBC ab dreizehntem Behandlungsmonat und Jahrestherapiekosten in Höhe von US-$ 70.000 sowie einer Ansprechrate auf OCA um 50 % aufgeworfen (Pratt, 2016). Ein Leserbrief würdigt die Laborparameter als Surrogatendpunkte kritisch und merkt an, dass bei 50 % der Studienteilnehmer keine Werte zur Lebersteifigkeit vorliegen und nur bei 20 % Werte >16,9 kPa gemessen wurden (Jindal et al., 2016). Ergebnisse der behördlich beauflagten Studie COBALT werden für das Jahr 2023 erwartet (ClinicalTrials.gov, 2014). Im Rahmen der mündlichen Anhörung des G-BA kam die Frage nach der Ethik des Studiendesigns, d.h. Testung von OCA vs. Placebo bei PBC und zugelassenen Behandlungsalternativen auf, d.h. UDCA (G-BA, 2017b). Daten der zweiten beauflagten Studie (NCT03633227) zur Bewertung von Pharmakokinetik und Sicherheit bei PBC-Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion werden für Dezember 2022 avisiert (ClinicalTrials.gov, 2018b). Derzeit werden zwei weitere Phase-III-Studien mit OCA zur Therapie der NASH von Intercept Pharma durchgeführt. REGENERATE (NCT02548351) evaluiert den Einfluss von OCA auf Patienten mit Fibrose, wobei Ergebnisse in 2022 erwartet werden (ClinicalTrials.gov, 2015). REVERSE (NCT 03439254) untersucht die Wirkung von OCA bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose, Ergebnisse werden in 2021 erwartet (ClinicalTrials.gov, 2018a).

Am 08.02.2018 informierte der pU mittels Rote-Hand-Brief über die Notwendigkeit der korrekten Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

(Zirrhose bzw. erhöhten Bilirubinwerten; Child-Pugh-Klasse B bzw. C) mit zweimal wöchentlicher anstatt einmal täglicher Gabe. Vorausgegangen waren Berichte über schwere Leberschäden und Todesfälle in Folge einer Überdosierung von OCA (Interceptpharma, 2018). Die FDA informierte bereits am 21.09.2017 mittels *Warning letters* über Leberschäden und Todesfälle unter einer Therapie mit OCA basierend auf Meldungen des FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (e a-t, 2017).

Leitlinienempfehlungen

In der aktuellen S2k-Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) wird in Empfehlung 61 eine individuelle Bewertung des Nutzens einer Zweitlinientherapie mit OCA diskutiert. Im Kommentar folgen Hinweise auf die Alternativen Budesonid bei PBC-AIH-Overlap-Syndrom sowie Fibrate im *Off-Label*-Gebrauch. Das Fehlen harter Endpunkte zu OCA wird von den Leitlinienautoren unterstrichen (Strassburg et al., 2017). Sowohl die europäischen Fachgesellschaft *European Association for the Study of the Liver* (EASL) als auch die US-amerikanische AASL empfehlen eine Zweitlinientherapie mit OCA (Hirschfield et al., 2017; Lindor et al., 2019).

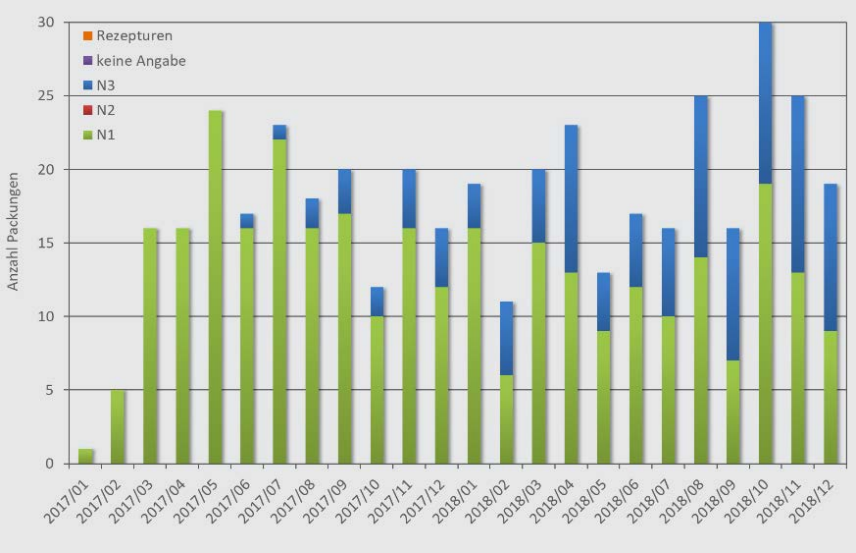
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der G-BA stellt in seinem bis zum 31.10.2023 befristeten Beschluss vom 06.07.2017 zu OCA einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** (ZN) fest. Mit Zulassung als Arzneimittel zur Therapie eines seltenen Leidens wird ein ZN automatisch zuerkannt und nur dessen Ausmaß bewertet. Eine reguläre Bewertung erfolgt erst ab Überschreiten eines Jahresumsatzes von 50 Mio. Euro. Im Beschluss des G-BA werden Jahrestherapiekosten in Höhe von 48.728,89 € sowie 1.050 bis 7.350 Patienten mit PBC dokumentiert, hieraus ergibt sich die Notwendigkeit eines zeitnahen regulären Bewertungsverfahrens (G-BA, 2017a). Grundlage der Bewertung des G-BA bildet die pivotale Studie POISE, wobei nur der Titrations- vs. Placebo-Arm analog Zulassung vom G-BA berücksichtigt wurde. Desgleichen wurden vom G-BA die OCA-Mono-therapie (n = 10) sowie die sich an POISE anschließende offene Langzeitsicherheitsstudie (LTSE) nicht berücksichtigt. Der G-BA begründet seine Entscheidung mit dem Mangel signifikanter Unterschiede patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität, dem Vorliegen signifikanter Unterschiede zuungunsten von OCA bei Nebenwirkungen, insbesondere UE, SUE sowie Pruritus und der fehlenden Validierung der für OCA günstigen Labor-/Surrogatparameter AP- bzw. Bilirubinkonzentration. Die Befristung der Gültigkeit ergibt sich aus der laufenden Studie COBALT, deren Ergebnisse im Jahr 2023 erwartet werden (G-BA, 2017c).

Versorgungsanalysen

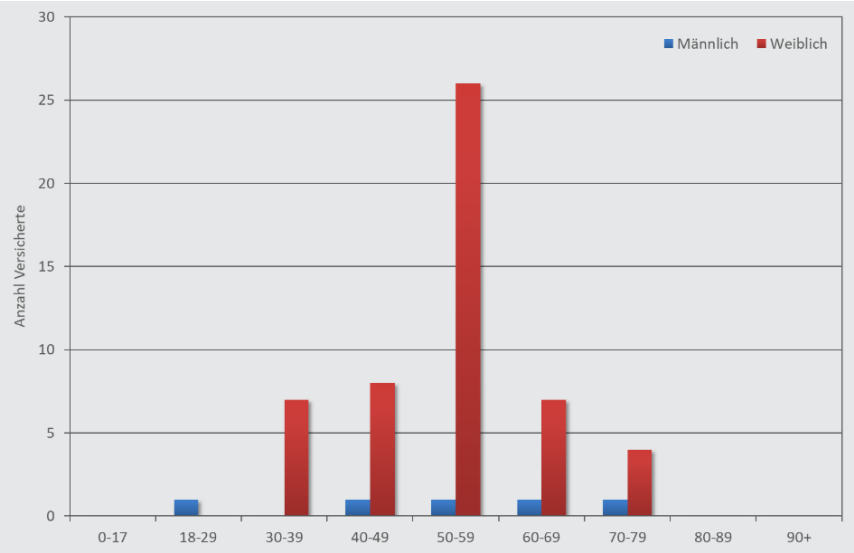
Mit Markteintritt von OCA im Januar 2017 nimmt der Absatz bis auf 24 N1-Packungen im Mai 2017 zu. Im weiteren Verlauf schwankt der Absatz zwischen elf und 30 Packungen je Monat, wobei der Anteil von N3-Packugen bis auf 56 % zunimmt.

Abbildung 4.23.2: Verordnete Packungen Obeticholsäure je Monat nach Packungsgrößen (2017 – 2018)



Bei der Analyse der mit OCA therapierten Krankenversicherten fällt auf, dass überwiegend Frauen an PBC erkranken. Je einem Mann in den Altersgruppen 18 bis 29, 40 bis 49, 50 bis 59, 60 bis 69 sowie 70 bis 79 Jahren stehen sieben Frauen von 30 bis 39 bzw. 60 bis 69 Jahren, acht im Alter von 40 bis 49 Jahren sowie vier mit einem Lebensalter von 70 bis 79 Jahren gegenüber. Das Maximum der Altersverteilung liegt in der Dekade 50 bis 59 mit 26 erkrankten Frauen.

Abbildung 4.23.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Obeticholsäure nach Alter und Geschlecht (2018)



Quellen

a-t – arznei-telegramm (2017a). Preistreiberei bei Orphan Drugs … in sieben Jahren um das 450-Fache verteuert. a-t 48: 57-8.

a-t (2017b). Tödliche Leberschäden unter Obeticholsäure (OCALIVA) gegen primäre biliäre Cholangitis. 2017. https://www.arznei-telegramm.de/html/2017_10/1710412_01.html, letzter Zugriff: 28.05.2020.

atd – arznei-telegramm Datenbank (2019). Wirkstoff: Obeticholsäure. https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?art=mono&nummer=BHQD&ord=uaw, letzter Zugriff: 28.05.2020.

Beaudoin JJ, Brouwer KLR, Malinen MM (2020). Novel insights into the organic solute transporter alpha/beta, OSTα/β. Pharmacol Ther 211:107542.

Chalifoux SL, Konyn PG, Choi G, Saab S (2017). Extrahepatic Manifestations of Primary Biliary Cholangitis. Gut liver 11(6): 771-780.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2016a). Ocaliva: EPAR - Product Information. 2016. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ocaliva, letzter Zugriff: 28.05.2020.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2016b). Ocaliva: EPAR - Public assessment report. 2016. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ocaliva, letzter Zugriff: 28.05.2020.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2016c). Ocaliva: EPAR - Public assessment report. 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ocaliva-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 28.05.2020.

ClinicalTrials.gov (2011). Phase 3 Study of Obeticholic Acid in Patients With Primary Biliary Cirrhosis (POISE). https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01473524?term=obeticholic&draw=3&rank=16, letzter Zugriff: 28.05.2020.

ClinicalTrials.gov (2014). Phase 4 Study of Obeticholic Acid Evaluating Clinical Outcomes in Patients With Primary Biliary Cholangitis (COBALT). https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02308111?term=obeticholic+COBALT&cond=pbc&draw=2&rank=1, letzter Zugriff: 28.05.2020.

ClinicalTrials.gov (2015). Randomized Global Phase 3 Study to Evaluate the Impact on NASH With Fibrosis of Obeticholic Acid Treatment (REGENERATE). https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02548351?term=obeticholic+acid&phase=2&draw=2&rank=1, letzter Zugriff: 28.05.2020.

ClinicalTrials.gov (2018a). Study Evaluating the Efficacy and Safety of Obeticholic Acid in Subjects With Compensated Cirrhosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis (REVERSE). https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03439254?term=obeticholic+acid&phase=2&draw=2&rank=2, letzter Zugriff: 28.05.2020.

ClinicalTrials.gov (2018b). Study of OCA Evaluating Pharmacokinetics and Safety in Patients With PBC and Hepatic Impairment. 2018. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03633227?term=Interventional+study+747-401&draw=2&rank=1, letzter Zugriff: 02.06.2020.

ClinicalTrials.gov (2020). Search: obeticholic acid Phase 2. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=obeticholic+acid&age_v=&gndr=&type=&rslt=&phase=1&Search=Apply, letzter Zugriff: 28.05.2020.

COMP –Committee for Orphan Medicinal Products (2010). EU/3/10/753: Public summary of opinion on orphan designation 6alpha-ethyl-chenodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu310753, letzter Zugriff: 28.05.2020.

Dingermann T (2013). Orphan Drugs - Alles andere als Waisenknaben. PZ 158(22).

EMA – European Medicines Agency (2020a). Table of all EPARs for human and veterinary medicines. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data#european-public-assessment-reports-(epar)-section, letzter Zugriff: 28.05.2020.

EMA – European Medicines Agency (2020b). Table of all orphan designations. https://www.ema.europa.eu/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_orphan, letzter Zugriff: 28.05.2020.

FDA – Food and Drug Administration (2016). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process, letzter Zugriff: 28.05.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017a). 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 - Obeticholsäure. https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/276/#beschluesse, letzter Zugriff: 28.05.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017b). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel §19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/276/#stellungnahmen, letzter Zugriff: 28.05.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017c). 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 - Obeticholsäure. https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/276/#beschluesse, letzter Zugriff: 28.05.2020.

Hirschfield G, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marzioni M et al. (2017). EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 67(1): 145-172.

Hirschfield GM, Liu X, Xu C, Lu Y, Xie G, Lu Y et al. (2009). Primary biliary cirrhosis associated with HLA, IL12A, and IL12RB2 variants. N Engl J Med 360(24): 2544-55.

Interceptpharma (2018). OCALIVA® (Obeticholsäure) Wichtige Informationen für verschreibende Ärzte. https://www.akdae.de/suche/index.html?q=ocaliva&ps=5, letzter Zugriff: 28.05.2020.

Intercept Pharmaceuticals (2019). Intercept submits new drug application to the U.S. FDA for obeticholic acid in patients with fibrosis due to NASH. https://ir.interceptpharma.com/node/12926/pdf, letzter Zugriff: 28.05.2020.

Intercept Pharmaceuticals (2020). Intercept Pharmaceuticals provides regulatory and business update. https://ir.interceptpharma.com/node/13411/pdf, letzter Zugriff: 28.05.2020.

Jindal A, Gupta A, Sarin S (2016). Correspondence - Obeticholic acid in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med 375(20):e41.

Lauer-Fischer GmbH (2020). Lauer-Taxe Online 4.0. 2020. https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe, letzter Zugriff: 28.05.2020.

Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M (2019). Primary Biliary Cholangitis. Hepatology 69(1): 394-419.

Lleo A, Leung PSC, Hirschfield GM, Gershwin EM (2020). The Pathogenesis of Primary Biliary Cholangitis. Semin liver dis 40(1): 34-48.

Lohse A (2017). Stellungnahme der DGVS zur frühen Nutzenbewertung Obeticholsäure - 6. Mai 2017. https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2016/10/DGVS-STN-Obetichols%C3%A4ure-Lohse-6.5.17.pdf, letzter Zugriff: 28.05.2020.

Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P et al. (2016). A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med 375(7): 631-43.

Pratt DS (2016). Primary Biliary Cholangitis—A New Name and a New Treatment. N Engl J Med 375(7): 685-7.

Prescrire Int. (2018). obeticholic acid (OCALIVA®) and primary biliary cholangitis Prescire Int. 27(197): 234-235.

PZ - Pharmazeutische Zeitung online (2017). Arzneistoffe - Jahrgang 2017. https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/obeticholsaeureocalivar292017/, letzter Zugriff: 28.05.2020.

Rizzo G, Passeri D, Franco F de, Ciaccioli G, Donadio L, Rizzo G et al. (2010). Functional characterization of the semisynthetic bile acid derivative INT-767, a dual farnesoid X receptor and TGR5 agonist. Mol pharmacol 78(4): 617-30.

Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (2018). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Strassburg CP (2018). Moderne Therapie der primär biliären Cholangitis. Internist (Berl.) 59(1): 105–112.

Strassburg CP, Beckebaum S, Geier A, Gotthardt D, Klein R, Melter M et al. (2017). S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen. Z Gastroenterol 55(11): 1135–1226.

Tanaka T, Zhang W, Sun Y, Shuai Z, Chida AS, Kenny TP et al. (2017). Autoreactive monoclonal antibodies from patients with primary biliary cholangitis recognize environmental xenobiotics. Hepatology 66(3): 885-895.

Trauner M, Nevens F, Shiffman ML, Drenth JPH, Bowlus CL, Vargas V et al. (2019). Long-term efficacy and safety of obeticholic acid for patients with primary biliary cholangitis. Lancet, J Gastroenterol Hepatol 4 (6): 445–453.

Vetter M, Kremer AE (2018). Primär biliäre Cholangitis – etablierte und neue Therapien. Internist (Berl.) 59(6): 544–550.

Wang JJ, Yang G-X, Zhang WC, Lu L, Tsuneyama K, Kronenberg M et al. (2014). Escherichia coli infection induces autoimmune cholangitis and anti-mitochondrial antibodies in non-obese diabetic (NOD). B6 (Idd10/Idd18) mice. Clin Exp Immunol 175(2).

Weiß J, Rau M, Geier A (2014). Non-alcoholic fatty liver disease. Dtsch Arztebl Int 111(26):447-52.

Windeler J, Koch K, Lange S, Ludwig W-D (2010). Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz: Zu guter Letzt ist alles selten. Dtsch Arztebl 107(42): 447–452.

4.24 Reslizumab

Handelsname: Cinquaero®	**Pharmazeutischer Unternehmer: Teva**
Indikation: Add-on bei schwerem eosinophilem Asthma	
ATC-Code: R03DX08	**Markteinführung: Januar 2017**
Darreichungsform: Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.	**DDD: 7,1 mg P** ▼

Bewertung

Mit Reslizumab (Cinquaero®) steht zusätzlich zu Mepolizumab seit Januar 2017 in Deutschland ein zweiter Interleukin-5-Inhibitor für die Behandlung von Patienten mit schwerem Asthma, das mit Standardtherapeutika nicht ausreichend kontrolliert werden kann, 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 Reslizumab 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 (Teva, 2019).

Der Wirkstoff durchlief ein zentralisiertes Zulassungsverfahren und wurde im August 2016 von der Europäischen Kommission als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma zugelassen, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (*Inhaled Corticosteroids*, ICS) plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist (EMA, 2016). Reslizumab wird im Abstand von 4 Wochen als intravenöse Infusion verabreicht. Die Dosierung ist abhängig vom Körpergewicht (siehe Fachinformation). Eine Entscheidung, die Therapie fortzusetzen, sollte auf Grundlage des Schweregrads der Erkrankung sowie dem Ausmaß der Kontrolle der Exazerbationen mindestens einmal jährlich getroffen werden. Die Wirksamkeit ist für Patienten mit Asthma Schweregrad 4 und 5 (nach GINA) mit Eosinophilie ≥ 400 μl^{-1} belegt (Teva, 2019).

Grundlegend für die europäische Zulassung waren die Ergebnisse zweier multizentrischer, 1:1-randomisierter, doppelblinder, kontrollierter Phase-III-Studien 3082 (Sponsor: Teva, C38072/3082, NCT01287039) und 3083 (Sponsor: Teva, C38072/3083, NCT01285323). Die Studien untersuchten die *Add-on*-Therapie von Reslizumab in einer Dosierung von 3,0 mg/kg Körpergewicht alle vier Wochen im Vergleich zu Placebo über eine Behandlungsdauer von 52 Wochen. Studie 3082 schloss 480, Studie 3083 460 Patienten zwischen zwölf und 75 Jahren mit refraktä-

rem Asthma ein, die innerhalb der letzten zwölf Monate mindestens eine Exazerbation erlitten hatten und zudem ≥ 400 μl^{-1} Eosinophile aufwiesen. Als Exazerbation ist die Verschlechterung der Lungenfunktion oder Asthmasymptome definiert, die eine OCS-Stoßtherapie über mehr als drei Tage, mindestens die Verdopplung der ICS Dosis oder die Konsultation eines Arztes erfordert oder zu Hospitalisierung führt. Die Asthmamedikation der Studienteilnehmer musste während einer 30tägigen Screeningphase stabil sein und konnte zusätzlich zu hochdosierten ICS auch dauerhaft bis zu 10 mg Prednisolon-äquivalent täglich beinhalten. Eine Anpassung der bestehenden Medikation im Studienverlauf war einschließlich dessen Dosierung in den Studienprotokollen nicht vorgesehen. Primäre Endpunkte der Studien waren die Häufigkeit von Exazerbationen und einige Lungenfunktionsparameter, eine mehr als 20%ige Verringerung der Einsekundenkapazität (FEV1), eine Verringerung der maximalen exspiratorischen Atemstromstärke (*Peak Expiratory Flow Rate*, PEFR) um mehr als 30 % und die Verschlechterung der Symptomatik. In beiden Studien waren Exazerbationsraten im adjustierten Vergleich im Reslizumab-Arm gegenüber Placebo etwa um die Hälfte reduziert: In 3082 0,90 vs. 1,80 RR: 0,5 (KI 95 % [0,37; 0,67]), $p < 0{,}0001$ und in 3083 0,86 vs. 2,12, RR: 0,40 (KI 95 % [0,2819; 0,59]), $p < 0{,}0001$. Patienten, die aufgrund einer Exazerbation OCS benötigten, profitierten in höherem Ausmaß von Reslizumab. Die Exazerbationsrate betrug 62 % vs. 46 % in 3082 und 75 % vs. 55 % in 3083. In beiden Studien wurde die HRQoL mit dem *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) gemessen. Klinisch relevante Verbesserungen liegen nicht vor (Castro et al., 2015). Die fehlende Verblindung der Ergebnisevaluation birgt das Risiko für eine Verzerrung. Die Subgruppenanalyse ergibt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Erkrankungsalter. Patienten unter 40 Jahren profitierten in geringerem Ausmaß als ältere Patienten, RR: 0,25 (KI 95 % [0,16; 0,4]) vs. RR: 0,58 (KI 95 %[0,44; 0,76]) (Brusselle et al., 2017). Das häufigste UE in 3082 und 3083 war „Asthma“, 39,6 % in der Placebo- und 22,5 % in der Reslizumab-Gruppe. Aus den zugehörigen Publikationen geht nicht hervor, ob der Wirksamkeitsendpunkt „Exazerbation“ mit erfasst ist. Falls ja, wäre das eine Erklärung dafür, dass diese UE in der Placebogruppe häufiger beobachtet wurde. Weitere häufige UE waren Nasopharyngitis (14,1 % Placebo vs. 10,0 % Reslizumab) und Infektionen der oberen Atemwege (9,8 % Placebo vs. 9,3 % Reslizumab). Als besondere Risiken identifiziert der CHMP anaphylaktische Reaktionen, die in drei Fällen auf die Behandlung mit Reslizumab zurückgeführt werden. Der CHMP sieht zudem Hinweise für ein erhöhtes Risiko maligner Erkrankungen. Vergleiche mit Daten epidemiologischer Register ergaben keine signifikante Häufung, dennoch beauflagte der CHMP den pU diesen Aspekt in Sicherheitsstudien zu beobachten (EMA, 2016).

Zudem liegen die Daten der Lungenfunktionsstudie 3081 (C38072/3081, Sponsor: Teva, NCT01270464) vor, die der Dosisfindung diente. 3081 ist eine multizentrische,

1:1:1-randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, die in einem dreiarmigen Design zwei Reslizumab-Dosierungen, 0,3 und 3 mg/kg KG, mit Placebo vergleicht. Primärer Endpunkt war die Veränderung der FEV1 nach 16 Wochen (gleich vier Applikationen) im Vergleich zum Ausgangswert. Gegenüber Placebo verbesserte sich die FEV1 mit 0,3 mg/kg KG Reslizumab nicht signifikant um 115 ml (KI 95 % [16; 215]), p = 0,0237. 3 mg/kg KG erhöhten hingegen signifikant die FEV1 um 160 ml (KI 95 % [60; 259]) p = 0,0018 (Bjermer et al., 2016). Unsicher ist jedoch die klinische Relevanz des Ergebnisses, denn der untere Effektschätzer liegt unterhalb der minimal klinisch relevanten Verbesserung (*Minimal Clinical Important Difference*, MCID) von 100 bis 200 ml (Tepper et al., 2012).

Im Europäischen Bewertungsbericht wurden aus den drei Studien alle Daten zu adoleszenten Teilnehmern, zwischen zwölf und 17 Jahren, zusammengefasst (n = 39). Die Analyse zeigt, dass diese Patienten nicht von der Add-on-Behandlung profitieren. Das HR für Exazerbationen beträgt 2,09. Weitere Daten für Patienten ab zwölf Jahren generieren zwei multizentrische, 1:1-randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien 30025 (C38072-AS-30025, Sponsor: Teva, NCT02452190) und 30027 (C38072-AS-30027, Sponsor: Teva, NCT02501629). Untersucht wurde die Wirkung einer subkutan verabreichten Fixdosis von 110 mg Reslizumab gegenüber Placebo über einen Zeitraum von 52 Wochen. Bei 30025 (n = 468) handelt es sich um eine Exazerbationsstudie, primärer Wirksamkeitsendpunkt in 30027 (n = 177) war die prozentuale Reduktion der täglichen OCS-Dosis. Beide Studien waren Teil eines vom pU initiierten Programms mit der Zielstellung die Zulassung für die subkutane Applikation zu erreichen (CHMP, 2018). Dies gelang nicht: Im Ergebnis war die Wirksamkeit von Reslizumab gegenüber Placebo nicht signifikant überlegen, das RR der Exazerbationsrate beträgt 0,79 (KI 95 % [0,56; 1,12]), p = 0,19, das OR für die OCS-Reduktion entspricht 1,23 (KI 95 % [0,702; 2,157]) (Bernstein et al., 2020). Die Autoren führen dieses Ergebnis auf die körpergewichtsabhängige Pharmakokinetik von Reslizumab zurück. Die zugelassene Dosierung für die intravenöse Applikation erfolgt körpergewichtsbezogen. In 30025 wogen die Patienten im Mittel 76 kg. Die zulassungsgemäße Dosierung bei 76 kg Körpergewicht beträgt 225 mg, dem Zweifachen der getesteten subkutanen Fixdosis von 110 mg. Im Rahmen des Sicherheitsmanagements forderte der CHMP eine Stellungnahme des pU zu den in 30025 und 30027 beobachteten Effekten. Der pU initiierte die Simulationsstudie 30066 (C38072-AS-30066, Sponsor: Teva, NCT03052725), um mögliche Kovariaten zu identifizieren. Im Vergleich zur Infusion wirkte sich das Körpergewicht bei subkutaner nicht gewichtadjustierter Applikation stärker auf die Plasmaspiegel aus und führte zu einer geringeren Bioverfügbarkeit (CHMP, 2018). Anders als die IL-5-Antikörper Mepolizumab und Benralizumab, die subkutan und inzwischen auch als Fertigpen verfügbar sind, ist bei Reslizumab die intravenöse Applikation obligatorisch.

Den therapeutischen Stellenwert von Reslizumab und anderen IL-5-Antikörpern sieht die aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie (NVL)-Asthma für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma der Stufe 5 unter Berücksichtigung der Eosinophilenzahl (AWMF, 2018). Leitlinienautoren bevorzugen keinen der drei IL-Inhibitoren, Reslizumab, Mepolizumab oder Benralizumab. *Head-to-Head*-vergleichende Studien der IL-5-Inhibitoren liegen nicht vor. In einer Übersichtsarbeit von Agache und Kollegen (2020) ist Reslizumab ähnlich wirksam wie Mepolizumab oder Benralizumab.

In seinem Beschluss vom 6. Juli 2017 bewertet der G-BA den Zusatznutzen nach § 35a SGB V von Reslizumab für die *Add-on*-Therapie bei Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hoher ICS-Dosen und einem weiteren Controller unkontrolliert ist. Die zVT umfasste verschiedene Strategien zur patientenindividuellen Therapieeskalation mit hochdosierten ICS und LABA ggf. in Kombination mit Tiotropium, Omalizumab oder/und kurzzeitig OCS in niedrigst-wirksamer Dosis. Der pU legte Auswertungen der zulassungsrelevanten Phase-III-Studien 3082 und 3083 vor, die beide nach einem vergleichbaren Protokoll durchgeführt wurden. Sie untersuchten Reslizumab in einer Dosierung von 3,0 mg/kg KG i.v. im Vergleich zu Placebo über eine Behandlungsdauer von 52 Wochen. In seiner Bewertung differenziert der G-BA im Anwendungsgebiet zwei relevante Patientengruppen, die sich in Krankheitsstabilität und OCS-Modus unterscheiden. Aus Sicht des G-BA ist die zVT für „Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, und die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit OCS behandelt werden“ in 3082 und 3083 nicht umgesetzt. Für diese Patientengruppe liegt **kein Beleg für einen Zusatznutzen** vor. Für Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit OCS behandelt werden, sieht der G-BA die zVT ausreichend umgesetzt. Vorteilhafte Effekte liegen für die Endpunktkategorie Morbidität vor. Die Analyse zeigt, dass in beiden Studien die bestehende OCS-Therapie im Reslizumab-Arm in geringerem Ausmaß als im Kontrollarm erhöht wurde. Das impliziert ein geringeres Risiko für potentiell schwerwiegende Langzeit-Nebenwirkungen der OCS unter Reslizumab. Untermauert wird dieser Vorteil durch numerisch weniger klinische Asthmaexazerbationen in den Reslizumab-Armen. Angesichts bestehender Unsicherheiten zur adäquaten Umsetzung der zVT sieht der G-BA in der Gesamtschau einen **Anhaltspunkt für einen geringen** Zusatznutzen (G-BA, 2017). Der G-BA befristete diesen Beschluss für „Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, und die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit OCS behandelt werden“ bis zum 31. Juli 2020, um dem pU die Möglichkeit einzuräumen, weitere aktuellere

Daten vorzulegen, die die zVT berücksichtigen. Am 6. Dezember 2019 hob der G-BA die Befristung mit der Begründung auf, dass die ursprüngliche zVT aufgrund neuer medizinisch-wissenschaftlicher Erkenntnisse und Therapieoptionen im Anwendungsgebiet nicht mehr sachgerecht sei (G-BA, 2018a).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
weiterer Antikörper gegen Interleukin-5	geringer ZN für Patienten, die über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig OCS erhalten, kein ZN für Patienten, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit OCS behandelt werden	teurer als zVT, nur gegenüber Omalizumab teilweise günstiger

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Variante ohne besonderen Stellenwert	–	Not acceptable	Analogpräparat

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Reslizumab	**1x alle 4 Wochen 225 mg**	**13**	**17.394,13 €**
+ ICS + LABA			
Budesonid	400 µg 2x tgl.	365	154,74 €
Formoterol	24 – 28 µg 1 – 2x tgl.	365	251,16 € – 502,32 €
+ ICS-LABA-Fixkombination			
Fluticason/Vilanterol	184/22 µg 1x tgl.	365	556,22 €
+ OCS			
Prednison	5 – 15 mg 1x tgl.	Patientenindividuell, max. 365	Patientenindividuell, max. 144,87 €
Prednisolon	5 – 15 mg 1x tgl.	Patientenindividuell, max. 365	Patientenindividuell, max. 112,13 €
+ LAMA			
Tiotropium	5 µg 1x tgl.	365	775,71 €
Vergleichstherapie			
+ ICS + LABA			
Budesonid	400 µg 2x tgl.	365	154,74 €
Formoterol	24 – 28 µg 1 – 2x tgl.	365	251,16 € – 502,32 €

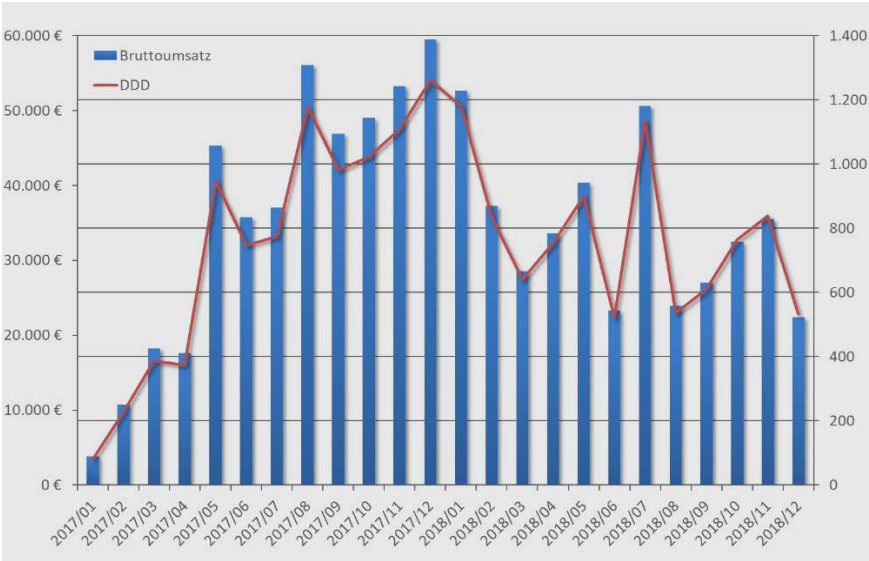
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
+ ICS-LABA-Fixkombination			
Fluticason/ Vilanterol	184/22 µg 1x tgl.	365	556,22 €
+ OCS			
Prednison	5 – 15 mg 1x tgl.	Patientenindividuell, max. 365	Patientenindividuell, max. 144,87 €
Prednisolon	1x tgl. 5 – 15 mg	Patientenindividuell, max. 365	Patientenindividuell, max. 112,13 €
+ LAMA			
Tiotropium	1x tgl. 5 µg	365	775,71 €
Anti-IgE-Antikörper			
Omalizumab[1]	1x 75 mg alle 2 Wochen oder 150 mg alle 4 Wochen	13 – 26	3.487,51 € – 51.231,96 €
Anti-IL-5-Antikörper			
Mepolizumab[2]	1x 100 mg alle 4 Wochen	13	16.200,98 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020
[1] Lt. Fachinformation sollte Omalizumab nur bei Patienten mit IgE-vermittelten Asthma eingesetzt werden
[2] nicht im G-BA-Beschluss zu Reslizumab, seit Verfahren zu Benralizumab ist Mepolizumab Teil der zVT im Anwendungsgebiet (G-BA, 2018b)

Versorgungsanalysen

Nach Markteintritt am 15. Januar 2017 steigen die Verordnungsvolumina bis Dezember 2017 auf den Maximalwert im dargestellten Zeitraum von 1.262 DDD. Trotz einiger Ausreißer sind die Verordnungen in 2018 insgesamt rückläufig. Im Vergleich zum Vorjahr werden im Dezember 2018 50 % weniger DDD verordnet. Diese Entwicklung könnte mit dem Markteintritt des IL-5-Inhibitors Benralizumab zusammenhängen, der seit 15. Februar 2018 in Deutschland verfügbar ist. Wie Reslizumab ist auch Benralizumab als *Add-on* für erwachsene Patienten mit refraktärem schwerem eosinophilem Asthma zugelassen (AstraZeneca, 2019). Zum Konkurrenzdruck trägt bei, dass Benralizumab in der Erhaltungsphase ein Dosierungsintervall von acht Wochen benötigt und s.c. appliziert wird, Reslizumab hingegen alle vier Wochen und dann i.v. verabreicht wird. Diese Vereinfachung könnte Verordner und Patienten dazu motivieren, Benralizumab vorzuziehen. Der Erstattungsbetrag trat zum 1. Januar 2018 in Kraft, wodurch die Kosten um etwa 6,5 % sanken.

Abbildung 4.24.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Reslizumab nach Monaten (2017 – 2018)



Wirkstoff und Pharmakologie

Reslizumab 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). Nach Mepolizumab ist Reslizumab der zweite zugelassenen IL-5-Inhibitor, der die Interaktion von IL-5 mit seinem Rezeptor verhindern soll, um die Aktivität der Eosinophilen zu vermindern und somit eine bessere Kontrolle des Asthmas zu erreichen (Fachinformation Cinquaro, 2019®)

Zulassung und Präparat

Die EC erteilte am 16. August 2016 die Zulassung für Reslizumab für die Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist. Seit Januar 2017 ist

Reslizumab als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung im Handel. Verabreicht wird der Wirkstoff als intravenöse Infusion einmal alle vier Wochen. Die Dosierung erfolgt gewichtsadaptiert (vgl. Fachinformation Cinqaero®, 2019).

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." (NVL, 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 schießt den Terminus „Asthmaanfall" ein. Je nach Systematik können verschiedene Asthmaformen unterschieden werden. Anhand diagnostischer Kriterien wie Kombination von Atembeschwerden, variabler Atemwegsobstruktion, Atemwegsüberempfindlichkeit und entzündlichen Schleimhautveränderungen ergeben sich Gruppen mit einem definierten Pathomechanismus (Endotypen). Davon abzugrenzen sind Phänotypen, die klinische (z. B. das Vorliegen von Allergien) und labor-chemische (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 nicht-eosinophiles 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 nicht-eosinophiles Asthma vor. Bedeutsam wird eingestuft, dass sich Pati-

enten mit eosinophilem und nicht-eosinophilem Asthma in ihrem Ansprechen auf ICS deutlich unterscheiden (NVL, 2018; AWMF online, 2017; GINA, 2019b). Die 12-Monatsprävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen beträgt 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 eine 12-Monatsprävalenz der 3- bis 17-Jährigen 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 %) (RKI, 2018).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Kernevidenz der europäischen Zulassung sind die Ergebnisse der multizentrischen, (1:1)-randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studien 3082 (Sponsor: Teva, C38072/3082, NCT01287039) und 3083 (Sponsor: Teva, C38072/3083, NCT01285323). Die Studien untersuchten die Add-on-Therapie von Reslizumab in einer Dosierung von 3,0 mg/kg Körpergewicht alle vier Wochen im Vergleich zu Placebo über eine Behandlungsdauer von 52 Wochen. Studie 3082 schloss 480, Studie 3083 460 Patienten zwischen zwölf und 75 Jahren ein, die vor Studienbeginn eine Eosinophilenzahl im Blut von mindestens 400 Zellen/µl aufwiesen, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten und die im Vorjahr mindestens eine Exazerbation erlitten hatten. Die Patienten wiesen zudem einen ACQ-Score (*Asthma Control Questionnaire*) von mindesten 1,5 auf und ihre ICS-Dosis musste mindestens 440 µg Fluticason oder Äquivalent pro Tag betragen. Die tägliche Dosis von OCS war auf maximal 10 mg begrenzt. Als Exazerbation ist die Verschlechterung der Lungenfunktion oder Asthmasymptome definiert, die eine OCS-Stoßtherapie über mehr als drei Tage, mindestens die Verdopplung der ICS Dosis oder die Konsultation eines Arztes erfordert oder zu Hospitalisierung führt. Die Asthmamedikation der Studienteilnehmer musste während einer 30tägigen Screeningphase stabil sein und konnte zusätzlich zu hochdosierten ICS auch dauerhaft bis zu 10 mg Prednisolonäquivalent täglich beinhalten. Primäre Endpunkte der Studien waren die Häufigkeit von Exazerbationen und einige Lungenfunktionsparameter, eine mehr als 20%ige Verringerung der Einsekundenkapazität (FEV1), eine Verringerung der maximalen exspiratorischen Atemstromstärke (*Peak Expiratory Flow Rate*, PEFR) um mehr als 30 % und die Verschlechterung der Symptomatik. In beiden Studien waren Exazerbationsraten im adjustierten Vergleich im Reslizumab-Arm gegenüber Placebo etwa um die Hälfte reduziert: In 3082 0,90 vs. 1,80 RR: 0,5 KI 95 % [0,37; 0,67], $p < 0,0001$ und in 3083 0,86 vs. 2,12, RR: 0,40 KI 95 % [0,2819; 0,59], $p < 0,0001$. Patienten, die aufgrund einer Exazerbation OCS benötigten, profitierten in höherem Ausmaß von Reslizumab. Die Exazerbationsrate betrug 62 % vs. 46 % in 3082 und

75 % vs. 55 % in 3083. Die Subgruppenanalyse ergibt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Erkrankungsalter. Patienten unter 40 Jahren profitierten in geringerem Ausmaß als ältere Patienten, RR: 0,25 KI 95 % [0,16;0.4] vs. RR: 0,58 KI 95 %[0,44;0,76] (Brusselle et al., 2017). In beiden Studien wurde die HrQoL per spezifizierten Fragebogen, dem *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ), gemessen. Als klinisch relevant werden AQLQ-Verbesserungen von mindestens 0,5 Punkten eingestuft. Dies wurde in beiden Studien nach 52 Wochen erreicht, dass RR der gepoolten Daten beträgt 0,23 95% CI [0,16;0,39] p < 0,0001. Es bestehen jedoch Zweifel an der Validität der Ergebnisse. Die Auswertung der Responderanalysen schließt Patienten aus, die innerhalb der letzten sieben Tage vor Erhebung des Endpunktes LABA, LAMA oder OCSA erhielten, sofern diese nicht bereits zu Studienbeginn genommen wurden (Castro et al., 2015). Die häufigste UE in 3082 und 3083 war „Asthma“, 39,6 % in der Placebo- und 22,5 % in der Reslizumab-Gruppe. Aus den zugehörigen Publikationen geht nicht hervor, ob der Wirksamkeitsendpunkt „Exazerbation“ miterfasst ist. Falls ja, wäre das eine Erklärung dafür, dass diese UE in der Placebo-Gruppe häufiger beobachtet wurde. Weitere häufige UE waren Nasopharyngitis (14,1 % Placebo vs. 10,0 % Reslizumab) und Infektionen der oberen Atemwege (9,8 % Placebo vs. 9,3 % Reslizumab). Als besondere Risiken identifiziert der CHMP anaphylaktische Reaktionen, die in drei Fällen auf die Behandlung mit Reslizumab zurückgeführt werden. Der CHMP sieht zudem Hinweise für ein erhöhtes Risiko maligner Erkrankungen. Vergleiche mit Daten epidemiologischer Register ergaben keine signifikante Häufung, dennoch beauflagte der CHMP den pU diesen Aspekt in Sicherheitsstudien zu beobachten (EMA, 2016).

Zudem liegen die Daten der Lungenfunktionsstudie 3081 (C38072/3081, Sponsor: Teva, NCT01270464) vor, die der Dosisfindung diente. 3081 ist eine multizentrische, (1:1:1)-randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, die in einem dreiarmigen Design zwei Reslizumab-Dosierungen, 0,3 und 3 mg/kg, mit Placebo vergleicht. Eingeschlossen wurden Patienten zwischen 12 und 75 Jahren, die vor Studienbeginn eine Eosinophilenzahl im Blut von mindestens 400 Zellen/µl aufwiesen, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten und die im Vorjahr mindestens eine Exazerbation erlitten hatten. Die Patienten mussten zudem einen ACQ-Score (*Asthma Control Questionnaire*) von mindesten 1,5 haben und ihre ICS-Dosis musste mindestens 440 µg Fluticason oder Äquivalent pro Tag betragen. Primärer Endpunkt war die Veränderung der FEV1 nach 16 Wochen (gleich vier Applikationen) im Vergleich zum Ausgangswert. Gegenüber Placebo verbesserte sich die FEV1 bei 0,3 mg/kg Reslizumab nicht signifikant um 115 ml (KI 95 % [16; 215], p = 0,0237). 3 mg/kg erhöhten hingegen signifikant die FEV1 um 160 ml (KI 95 %[60; 259] p = 0018) (Bjermer et al., 2016). Unsicher ist jedoch die klinische Relevanz des Ergebnisses, denn der

untere Effektschätzer liegt unterhalb der minimal klinisch relevanten Verbesserung (*Minimal Clinical Important Difference*, MCID) von 100–200 ml (Tepper et al., 2012).

Aus o. g. Studien 3081, 3082 und 3083 liegen Daten zu adoleszenten Teilnehmern zwischen zwölf und 17 Jahren vor (n = 39), die im Europäischen Beurteilungsbericht zusammengefasst ausgewertet wurden. Die Analyse zeigt, dass diese Patienten nicht von der *Add-on*-Behandlung profitieren. Das HR für Exazerbationen beträgt 2,09 (EMA, 2016).

Weitere Daten für Patienten ab zwölf Jahren generieren zwei multizentrische, (1:1)-randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studien 30025 (C38072-AS-30025, Sponsor: Teva, NCT02452190) und 30027 (C38072-AS-30027, Sponsor: Teva, NCT02501629). Untersucht wurde die Wirkung einer subkutan verabreichten Fixdosis von 110 mg Reslizumab gegenüber Placebo über einen Zeitraum von 52 Wochen. Bei 30025 (n = 468) handelt es sich um eine Exazerbationsstudie, 30027 (n = 177) untersucht die prozentuale Reduktion der täglichen OCS-Dosis. Beide Studien waren Teil eines vom pU initiierten Programms mit der Zielstellung, Daten für die Zulassung der subkutane Applikation zu generieren (CHMP, 2018). Im Ergebnis war die Wirksamkeit von Reslizumab gegenüber Placebo nicht signifikant überlegen, das RR der Exazerbationsrate beträgt 0,79 (KI 95 % [0,56; 1,12], p = 0,19), das OR für die OCS-Reduktion entspricht 1,23 (KI 95 % [0,702; 2,157]) (Bernstein et al., 2020). Die Autoren führen dieses Ergebnis auf die körpergewichtsabhängige Pharmakokinetik von Reslizumab zurück. Dieser Aspekt wurde bereits in der Zulassung der intravenösen Applikation berücksichtigt, die eine gewichtsadaptierte Dosis vorgibt. In 30025 wogen die Patienten im Mittel 76 kg. Für dieses KG fordert die Zulassung eine Dosis von 225 mg, was etwa dem Zweifachen der getesteten sub-kutanen Fixdosis von 110 mg entspricht. Angesichts der geringen Effekte in 30025 und 30027 liegt daher der Verdacht einer möglichen Unterdosierung nahe. Im Rahmen des Sicherheitsmanagements forderte der CHMP eine Stellungnahme des pU zu den in 30025 und 30027 beobachteten Effekten. Der pU initiierte die Simulationsstudie 30066 (C38072-AS-30066, Sponsor: Teva, NCT03052725), um mögliche Covariaten zu identifizieren. Im Vergleich zur Infusion wirkte sich das Körpergewicht bei subkutaner, nichtgewichtadjustierter Applikation stärker auf die Plasmaspiegel aus und führte zu einer geringeren Bioverfügbarkeit (CHMP, 2018). Anders als die IL-5-Antikörper Mepolizumab und Benralizumab, die subkutan und inzwischen auch als Fertigpen verfügbar sind, ist bei Reslizumab die intravenöse Applikation obligatorisch.

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 eine 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 bei Patienten mit Asthma der Stufe 5 als *Add-on*-Therapie für mindestens vier Monate durchgeführt werden. Diese Patienten werden charakterisiert durch schweres eosinophiles Asthma und eine Konzentration von mehr als 300 Eosinophilen pro Mikroliter Blut. Ein 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. Der Wirkstoff Reslizumab wird nicht explizit empfohlen, sondern wie Mepolizumab und Benralizumab als Vertreter der IL-5-Antikörper aufgeführt. Die NVL Asthma befindet sich derzeit in Überarbeitung (NVL, 2018).

Im Gegensatz zur deutschen NVL beziehen internationale Leitlinien explizit die Exazerbationsrate als Kriterium für IL-5-Antikörper ein (GINA, 2019a). Die Empfehlungen des *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) zur Therapieentscheidung für Reslizumab berücksichtigen insbesondere die Patientencharakteristika der klinischen Studien. So sollte die Eosinophilenzahl der Patienten mindestens 400 je Mikroliter Blut betragen. Reslizumab kommt für Patienten in Betracht, die trotz Hochdosis-ICS-Therapie plus einen weiteren Wirkstoff innerhalb der vergangenen zwölf Monate mindestens drei Exazerbationen erlitten haben. Als Exazerbation ist hier die Verschlechterung des Asthmas definiert, die eine Eskalationstherapie mit OCS erfordert. Für Mepolizumab und Benralizumab wird eine höhere Exazerbationsrate von mindestens vier Exazerbationen in zwölf Monaten vorausgesetzt, jedoch eine geringere Eosinophilenzahl von 300 μl^{-1}. Die Autoren fordern insbesondere, die Kosten der verschiedenen IL-5-Inhibitoren zu berücksichtigen und sich für den im Einzelfall günstigsten Wirkstoff zu entscheiden (NICE, 2020).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

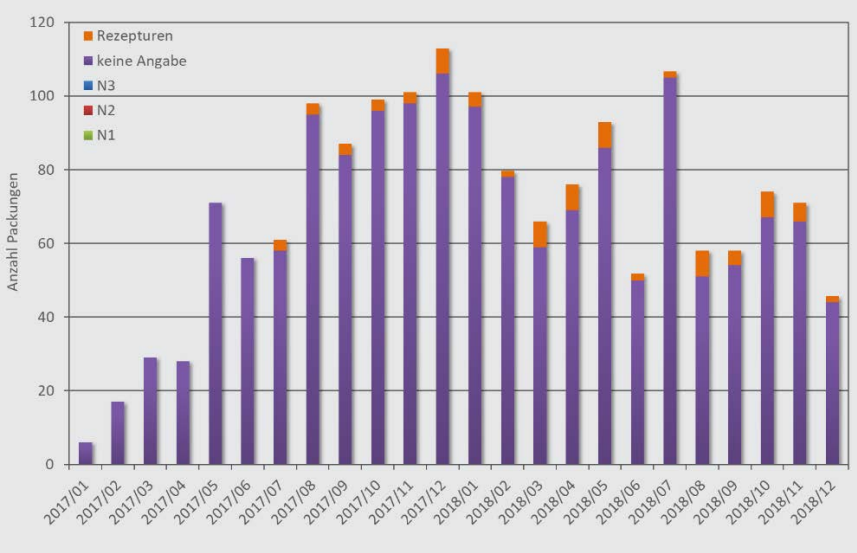
Der G-BA veröffentlichte seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Reslizumab am 6. Juli 2017. Das Verfahren galt der Anwendung als *Add-on*-Therapie bei Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hoher ICS-Dosen und einem weiteren Controller unkontrolliert ist. Die zVT umfasste verschiedene Strategien zur patientenindividuellen Therapieeskalation mit hochdosierten ICS und langwirksamen Beta2-Sympathomimetika (*Long-Acting Beta-Agonists*, LABA) ggf. in Kombination mit Tiotropium, Omalizumab oder/und kurzzeitig OCS in niedrigstwirksamer Dosis. Herangezogen wurden die zulassungsrelevanten Phase-III-Studien 3082 und 3082 vor, die beide einem ähnlichen Protokoll folgten. Sie untersuchten Reslizumab in einer Dosierung von 3,0 mg/kg KG i.v. im Vergleich zu Placebo über eine Behandlungsdauer von 52 Wochen. In seiner Bewertung differenziert der G-BA im Anwendungsgebiet zwei relevante Patientengruppen, die sich in Krankheitsstabilität und OCS-Modus unterscheiden. Aus Sicht des G-BA ist die zVT für die „Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, und die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit OCS behandelt werden“ in 3082 und 3082 nicht umgesetzt. Grund dafür sind die fehlenden Therapieeskalationsmöglichkeiten mit OCS bzw. die Therapieinitiierung mit Tiotropium und Omalizumab in beiden Studien. Für diese Patientengruppe liegt **kein Beleg für einen Zusatznutzen** vor. Für Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit OCS behandelt werden, sieht der G-BA die zVT ausreichend umgesetzt. Vorteilhafte Effekte liegen für die Endpunktkategorie Morbidität vor. Die Analyse zeigt, dass in beiden Studien die bestehende OCS-Therapie im Reslizumab-Arm in geringerem Ausmaß erhöht wurde, als im Kontrollarm. In beiden Studien wurde im Studienverlauf bei insgesamt 46 % der Patienten die OCS-Therapie erhöht. Der Anteil der Patienten, bei denen mit OCS eskaliert wurde, betrug im Vergleich vom Reslizumab- gegenüber den Kontrollarm 39 % vs. 54 % bzw. 20 % vs. 63 % in 3082 und 3083. Aus Sicht des G-BA impliziert eine geringere OCS-Dosis ein geringeres Risiko für potentiell schwerwiegende Langzeit-Nebenwirkungen. Untermauert wird dieser Vorteil durch numerisch weniger klinische Asthma-Exazerbationen in den Reslizumab-Armen. Die mittlere Rate der Exazerbationen, Reslizumab- gegen Kontrollarm, betrug 0,30 vs. 0,53 in der Studie 3082 und 0,24 vs. 0,38 in der Studie 3083. Die Ergebnisse sind erst in der Meta-Analyse signifikant: RR = 0,58 (KI 95 % [0,35; 0,97], p = 0,038). Angesichts bestehender Unsicherheiten zur adäquaten Umsetzung der zVT sieht der G-BA in der Gesamtschau einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** (G-BA, 2017). Der G-BA befristete diesen Beschluss für „Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur

unzureichend zu kontrollieren ist, und die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit OCS behandelt werden“ bis zum 31. Juli 2020, um dem pU die Möglichkeit einzuräumen, weitere aktuellere Daten vorzulegen, die die zVT berücksichtigen. Am 6. Dezember hob der G-BA die Befristung mit der Begründung auf, dass die ursprüngliche zVT aufgrund neuer medizinisch-wissenschaftlicher Erkenntnisse und Therapieoptionen im Anwendungsgebiet nicht mehr sachgerecht sei (G-BA, 2018a).

Versorgungsanalysen

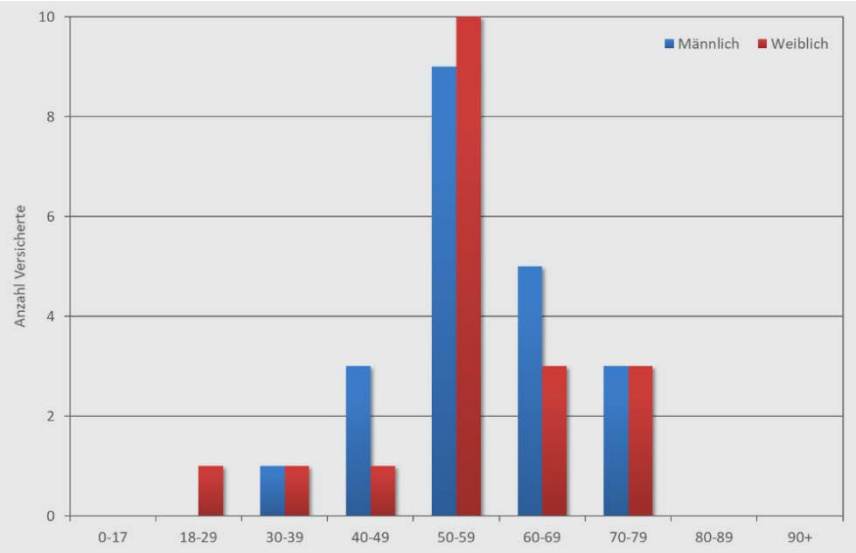
Die im Handel befindlichen Fertigarzneimittel mit Reslizumab entsprechen keiner Normgröße und werden in der Auswertung daher der Kategorie „keine Angabe“ zugeordnet. Zudem wird der Wirkstoff zu einem relevanten Anteil als Rezeptur abgerechnet. Zurückzuführen ist dies auf die gewichtsadaptierte Dosierung, die die Fachinformation für einige Patientengruppen vorsieht. Innerhalb des ersten Jahres nach Markteintritt im Januar 2017 nimmt die Anzahl der monatlich verordneten Packungseinheiten stetig zu. 2018 kehrt sich dieser Effekt um. Trotz einiger Ausreißer nach oben, sind die Verordnungen bis Dezember 2018 tendenziell rückläufig. Wurden im Dezember 2017 noch 113 Packungseinheiten verordnet, sind es zwölf Monate später 46. Die Trendwende fällt mit der Zulassung des IL-5-Inhibitors Benralizumab zusammen, der anders als Reslizumab s.c. und in einem längeren Intervall verabreicht wird. Die damit verbundenen Vorteile für Patienten und medizinisches Personal führen zu Konkurrenzdruck, der sich in den rückläufigen Verordnungen widerspiegeln könnte.

Abbildung 4.24.2: Verordnete Packungen Reslizumab je Monat nach Packungsgrößen (2017 – 2018)



Die größte Gruppe der Versicherten, die Reslizumab im dargestellten Versorgungszeitraum erhielten, sind die 50- bis 59-Jährigen. Auffällig ist, dass der Anteil der Versicherten mit Reslizumab-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). Das Anteilsverhältnis von Frauen zu Männern ist in den jeweiligen Altersgruppen verschieden, insgesamt etwa 50:50. Epidemiologische Daten zeigen, dass bei Erwachsenen mehr Frauen als Männer betroffen sind (NVL, 2019).

Abbildung 4.24.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Reslizumab nach Alter und Geschlecht (2018)



Quellen

Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW et al. (2020). Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. Allergy 75(5): 1023-1042.

AMB – Arzneimittelbrief (2019). Aktualisierte Nationale Versorgungsleitlinie Asthma veröffentlicht. Arzneimittelbrief 53: 01.

AstraZeneca (2019). Fachinformation Fasenra® 30 mg. Fasenra® 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Fasenra® 30 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, link, letzter Zugriff: 30.04.2020.

a-t – arznei-telegramm (2020). Arzneimitteldatenbank. Wirkstoff Reslizumab. https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=BFEC&ord=uaw, letzter Zugriff: 30.04.2020.

AWMF online (2017). Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Asthma – Langfassung, 3. Auflage. Version 1. 2018. DOI: 10.6101/AZQ/000400.

Bernstein JA, Virchow JC, Murphy K, Maspero JF, Jacobs J, Adir Y et al. (2020). Effect of fixed-dose subcutaneous reslizumab on asthma exacerbations in patients with severe uncontrolled asthma and corticosteroid sparing in patients with oral corticosteroid-dependent asthma: results from two phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. Lancet Respir Med 8(5): 461-474

Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J & Germinaro M (2016). Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. Chest 150 (4): 789-798.

Brusselle G, Germinaro M, Weiss S & Zangrilli J (2017). Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. Pulm Pharmacol Ther 43: 39-45.

Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P et al. (2015). Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med 3 (5): 355-366

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2018). CHMP Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/taxotere-h-c-73-p46-0037-epar-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 30.04.2020.

EMA – European Medicines Agency (2016). Assessment report. CINQAERO, INN-reslizumab. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinqaero-epar-product-information_en.pdf, letzter Zugriff: 01.04.2020.

Fachinformation Cinqaero (2019a). Fachinformation CINQAERO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information September 2019. https://www.fachinfo.de/suche/fi/021256, letzter Zugriff: 30.04.2020.

Fachinformation Cinqaero (2019b). Fachinformation CINQAERO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand der Information September 2019. https://www.fachinfo.de/suche/fi/021256, letzter Zugriff: 30.04.2020.

Fajt ML & Wenzel SE (2017). Development of New Therapies for Severe Asthma. Allergy Asthma Immunol Res 9(1): 3-14.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W.-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer: 53-148.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschus (2017). Gemeinsamer Bundesausschus. 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 – Reslizumab, https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4458/2017-07-06_AM-RL-XII_Reslizumab_D-271_TrG.pdf, letzter Zugriff: 30.04.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018a). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 – Reslizumab. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5459/2018-12-06_AM-RL-XII_Reslizumab_D-271_TrG.pdf, letzter Zugriff: 30.04.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018b). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung derArzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Benralizumab. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5169/2018-08-02_AM-RL-XII_Benralizumab_D-341_TrG.pdf, letzter Zugriff: 30.04.2020.

GINA (2019b). Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf, letzter Zugriff: 14.09.2020.

Lauer-Fischer (2020).WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online, Stand der Information: 15. Februar 2020.https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe, letzter Zugriff: 30.04.2020.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2020). NICE Pathways. Managing Asthma. https://pathways.nice.org.uk/pathways/asthma#path=view%3A/pathways/asthma/managing-asthma.xml&content=view-node%3Anodes-difficult-and-severe-asthma, letzter Zugriff 31.05.2020.

NVL – Nationale Versorgungsleitlinie (2018). NVL Asthma – Langfassung, 3. Auflage. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

Prescrire Int. (2018). Drugs in 2017: a brief review. Prescrire International 27: 192.

PZ – Pharmazeutische Zeitung (2019). Reslizumab|Cinqaero®|28|2017. https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/reslizumabcinqaeror282017/, letzter Zugriff: 24.06.2020

RKI (2018). Robert Koch-Institut. Editorial: Neues von und über KiGGS. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/Journal-of-Health-Monitoring_01_2018_KiGGS-Welle2_erste_Ergebnisse.pdf?__blob=publicationFile, letzter Zugriff: 30.04.2020.

Steppuhn H, Kuhnert R & Scheidt-Nave C (2017). 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen in Deutschland. Journal of Health Monitoring 2(3): 36-45.

Tepper RS, Wise RS, Covar R, Irvin CG, Kercsmar CM, Kraft M et al. (2012). Asthma outcomes: pulmonary physiology. J Allergy Clin Immunol. 129(3): 65-87.

4.25 Ribociclib

Handelsname: Kisquali®	**Pharmazeutischer Unternehmer:**
Indikation: Hormonrezeptor-positiver, HER2-negativer fortgeschrittener Brustkrebs	**Novartis**
ATC-Code: L01XE42	**Markteinführung: September 2017**
Darreichungsform: Filmtabletten	**DDD: 0,45 g O** ▼

Bewertung

Ribociclib (Kisquali®) wurde im August 2017 zentral durch die Europäische Kommission zugelassen. Ribociclib ist der zweite zugelassene Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK) 4 und 6. Werden die beim Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom vermehrt aktivierten CDK4 und CDK6 gehemmt, nehmen Zellproliferation sowie Resistenzentwicklung ab.

Das Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung von Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten 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 Agonisten des Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (LHRH-Agonisten) kombiniert werden, um die Hormonproduktion in den Eierstöcken zu stoppen. Zugelassen ist die Anwendung als initiale endokrinbasierte Therapie oder nach einer vorangegangenen endokrinen Behandlung.

Palbociclib wird zyklisch angewendet: Die empfohlene Dosierung in den ersten drei Wochen liegt bei 600 mg (entsprechend drei Filmtabletten) einmal täglich, gefolgt von einer Einnahmepause von sieben Tagen (3/1-Schema). Eine Dosisanpassung, eine Therapiepause oder Abbruch der Behandlung kann aufgrund von schweren oder nicht tolerierbaren Nebenwirkungen erforderlich werden (EMA, 2020).

Der Zulassung liegt die pivotale, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische, Phase-III-Studie MONALEESA-2 zugrunde. Daran nahmen 668 postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem rekurrierendem oder metastasiertem Brustkrebs teil, die zuvor keine systemische Therapie gegen die fortgeschrittene Erkrankung bekommen hatten. Sie erhielten eine Behandlung mit dem Aromatase-Inhibitor Letrozol in einer Dosierung von 2,5 mg pro Tag und zusätzlich entweder Placebo oder Ribociclib. Die Einnahme von Ri-

bociclib erfolgte zyklisch: Über drei Wochen lag die Dosierung von Ribociclib bei 600 mg täglich, gefolgt von einer Einnahmepause von sieben Tagen (3/1-Schema).

Primärer Endpunkt war progressionsfreies Überleben (PFS), als wichtigster sekundärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben (OS) ausgewertet. Weitere sekundäre Endpunkte umfassten unter anderem die gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL), erhoben mit krebsspezifischen und brustkrebsspezifischen Fragebögen (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life of Cancer Patients*, EORTC QLQ-C30, und *Quality of Life of Breast Cancer Patients*, EORTC QLQ-BR23). Der europäische Beurteilungsbericht (EPAR) enthält Studienergebnissen zu zwei verschiedenen Datenschnitten, die später getrennt publiziert wurden (Datenschnitt 29.01.2016 (Hortobagyi et al., 2016; Verma et al., 2018), Datenschnitt 02.01.2017 (Hortobagyi et al., 2018).

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 26,4 Monaten lag das PFS mit Ribociclib signifikant höher als mit Placebo (HR = 0,57), dabei betrug die mediane Dauer des PFS in der Kontrollgruppe 16 Monate, in der Ribociclib-Gruppe 25,3 Monate. Zur Bewertung des OS lagen zu diesem Zeitpunkt keine ausreichenden Daten vor. Im EPAR wird ein Hinweis auf einen OS-Vorteil mit Ribociclib konstatiert (HR 0,75, allerdings nicht statistisch signifikant). Hinsichtlich der Lebensqualität fand sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (EMA, 2017).

Nach der Erstzulassung wurden weitere Studien mit prä- und perimenopausalen Frauen (MONALEESA-7) beziehungweise bei postmenopausalen Frauen in der Kombination mit Fulvestrant (MONALEESA-3) durchgeführt, die in eine Erweiterung der Zulassung im November 2018 mündeten.

An der randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie MONALEESA-7 nahmen 672 prä- bzw. perimenopausale Frauen teil, die an Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs erkrankt waren. Sie durften vorab keine endokrine Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben, die Behandlung mit maximal einem Chemotherapie-Regime war erlaubt.

Alle Teilnehmerinnen erhielten eine Behandlung mit Goserelin (3,6 mg subkutan an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus) zur ovariellen Suppression, und außerdem entweder Tamoxifen (20 mg täglich) oder einen Aromatase-Inhibitor (Letrozol 2,5 mg oder Anastrozol 1 mg pro Tag). Die Hälfte der Frauen bekam zusätzlich Placebo, die andere Hälfte Ribociclib. Die Einnahme von Ribociclib erfolgte zyklisch: Über drei Wochen lag die Dosierung von Ribociclib bei 600 mg täglich, gefolgt von einer Einnahmepause von sieben Tagen (3/1-Schema).

Primärer Endpunkt war PFS, wichtigster sekundärer Endpunkt OS. Als weiterer sekundärer Endpunkt wurde die Zeit bis zu einer mindestens zehnprozentigen Verschlechterung der QoL erhoben, gemessen mit dem krebsspezifischen Fragebogen der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC QLQ-C30). Im europäischen Beurteilungsbericht liegen die Ergebnisse bis zum Datenschnitt 20.08.2017 vor, die auch publiziert wurden (Tripathy et al., 2018). Zu einem späteren Zeitpunkt wurden die Ergebnisse mit Datenschnitt 30.11.2018 veröffentlicht (Im et al., 2019).

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 19,2 Monaten lag das PFS in der Ribociclib-Gruppe bei 23,8 Monaten, in der Placebogruppe bei 13 Monaten. Der Unterschied zwischen den Gruppen war mit einem HR von 0,55 statistisch signifikant. Für die Bewertung des OS lagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht genügend Daten vor (Tripathy et al., 2018). Die mediane Zeit bis zu einer mindestens zehnprozentigen Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lag bei 21,2 Monaten in der Placebogruppe, in der Ribociclib-Gruppe war der Median noch nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (HR = 0,7). Zum Zeitpunkt des späteren Datenschnitts betrug das mediane Gesamtüberleben in der Placebogruppe 40,9 Monate, in der Ribociclib-Gruppe war der Median noch nicht erreicht (Im et al., 2019).

An der randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie MONALEESA-3 nahmen 726 postmenopausale Frauen teil, die an Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs erkrankt waren. Sie durften vorab höchstens ein endokrines Behandlungsregime für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben.

Die Teilnehmerinnen wurden im Verhältnis 2:1 den Vergleichsgruppen zugeteilt: In beiden Studienarmen erhielten die Frauen 500 mg Fulvestrant intramuskulär am Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus und zusätzlich im ersten Zyklus eine weitere Dosis an Tag 15. Zusätzlich wurden sie entweder mit Placebo oder mit Ribociclib behandelt. Die Einnahme von Ribociclib erfolgte zyklisch: Über drei Wochen lag die Dosierung von Ribociclib bei 600 mg täglich, gefolgt von einer Einnahmepause von sieben Tagen (3/1-Schema).

Primärer Endpunkt war das PFS, zu den sekundären Endpunkten gehörte das OS sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem krebsspezifischen Fragebogen der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC QLQ-C30). Die Ergänzung zum europäischen Beurteilungsbericht enthält Daten bis zum Datenschnitt 03.11.2017, die in dieser Form auch publiziert wurden (Slamon et al., 2018). Eine weitere Publikation enthält die Ergebnisse zum Datenschnitt 03.06.2019 (Slamon et al., 2020).

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 20,4 Monaten lag das PFS in Ribociclib-Gruppe bei 20,5 Monaten, in der Placebogruppe bei 12,8 Monaten. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (HR = 0,59). Zu diesem Zeitpunkt lagen für den Endpunkt OS keine ausreichenden Daten vor (Slamon et al., 2018). Zum Zeitpunkt des späteren Datenschnitts waren die Daten für das PFS nahezu unverändert (im Median in der Ribociclib-Gruppe bei 20,6 Monaten, in der Placebogruppe bei 12,8 Monaten, HR = 0,59). Das mediane OS lag in der Placebogruppe bei 40 Monaten, in der Ribociclib-Gruppe war der Median noch nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (HR = 0,72). Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen (Slamon et al., 2020).

Als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse traten in den Zulassungsstudien Infektionen, Neutropenie, Leukopenie, Kopfschmerzen, Husten, Übelkeit, Erschöpfung, Durchfall, Erbrechen, Verstopfung, Hautausschlag und Haarausfall auf. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen (Grad 3/4) waren Infektionen Neutropenie, Leukopenie, Anämie, abnormale Leberfunktionstests, Lymphopenie, Hypophosphatämie und Erbrechen. Als weitere wichtige Risiken wurden eine hepatobiliäre Toxizität, erhöhte Kreatininwerte im Blut sowie eine verlängerte QT-Zeit erkannt. Im Februar 2020 wurde in die Fachinformation ein Hinweis auf das Risiko für eine toxische epidermale Nekrolyse aufgenommen. Bei Anzeichen für schwerwiegende Hautreaktionen wie ausgedehnter Hautausschlag, auch mit Blasenbildung oder Schleimhautschädigungen sollte Ribociclib unverzüglich abgesetzt werden (EMA, 2017, 2020).

Die frühe Nutzenbewertung für Ribociclib wurde für vier Subgruppen von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Brustkrebs vorgenommen, für die jeweils verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt wurden. Entsprechend der Entwicklung der Zulassung gab es mehrere Verfahren zur frühen Nutzenbewertung. Ursprünglich wurde der Zusatznutzen für die Kombination mit einem Aromatase-Hemmer bei postmenopausalen Frauen mit Beschlussfassung im März 2018 bewertet (G-BA, 2018), später erfolgte die Nutzenbewertung für prä- und perimenopausale Frauen sowie für die Kombination mit Fulvestrant mit Beschlussfassung im Juli 2019 (G-BA, 2019).

Für alle Teilpopulationen und Kombinationen stellte der G-BA bisher **keinen Zusatznutzen** von Ribociclib fest (Tabelle 4.1) und folgte damit im Wesentlichen den Gutachten des IQWiG. Tragende Gründe waren in den Teilpopulationen a2 und b2 in der Kombination mit Fulvestrant sowie in den Teilpopulationen b1 und b2 in der Kombination mit einem Aromatase-Hemmer, dass der pU keine geeigneten Daten

vorgelegt hatte. In den restlichen Teilpopulationen zeigten sich meist keine Unterschiede bei Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität beziehungweise hatten die vorgelegten Daten nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen zeigten sich in den Teilpopulationen, für die Daten vorlagen, Nachteile bei der Behandlung mit Ribociclib im Vergleich zur zVT.

Die Beschlüsse für mehrere Teilpopulationen waren bis zum 1. März 2020 befristet, da bis zu diesem Zeitpunkt weitere Daten aus laufenden Studien erwartet wurden. Mit einer neuen Beschlussfassung des G-BA wird Mitte August 2020 gerechnet (G-BA, 2020a, 2020b). Für diese Teilpopulationen hat das IQWiG im Mai 2020 sein Gutachten veröffentlicht:

Für die initiale endokrine Therapie bei postmenopausalen Frauen (Subgruppe a1 in der Tabelle) kam das IQWiG zu dem Ergebnis, dass in der Kombination mit einem Aromatase-Hemmer ein Zusatznutzen nicht belegt ist, in der Kombination mit Fulvestrant aber ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vorliegt.

Für postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (Subgruppe b1 in der Tabelle) sieht das IQWiG in der Kombination mit Fulvestrant einen Zusatznutzen als nicht belegt an.

Tabelle 4.1: Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung für Ribociclib bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

Subgruppe	zVT	Kombination mit Aromatase-Hemmer	Kombination mit Fulvestrant
a1) postmenopausal, als initiale endokrine Therapie	Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind	Zusatznutzen nicht belegt (Beschluss befristet bis 1. März 2020, Neufassung voraussichtlich August 2020)	Zusatznutzen nicht belegt (Beschluss befristet bis 1. März 2020, Neufassung voraussichtlich August 2020)
a2) prä-/perimenopausal, als initiale endokrine Therapie	Tamoxifen oder ggf. Letrozol (bei Frauen, die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden), beides in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion	Zusatznutzen nicht belegt	Zusatznutzen nicht belegt
b1) postmenopausal, mit vorangegangener endokriner Therapie	eine weitere endokrine Therapie, je nach Vorbehandlung: Tamoxifen oder Anastrozol; Fulvestrant oder Letrozol oder Exemestan (nur bei Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung); Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur bei fehlender symptomatischer viszeraler Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatase-Inhibitor gekommen ist)	Zusatznutzen nicht belegt	Zusatznutzen nicht belegt (Beschluss befristet bis 1. März 2020, Neufassung voraussichtlich August 2020)
b2) prä-/perimenopausal, mit vorangegangener endokriner Therapie	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen	Zusatznutzen nicht belegt	Zusatznutzen nicht belegt

(Stand Januar 2020, teilweise Änderungen im August 2020 erwartet)

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
weiterer CDK4/6-Inhibitor	ZN nicht belegt. Mehrere Beschlüsse, teils befristet bis März 2020, Neufassung August 2020	teuer 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
C	Umstrittenes Therapieprinzip	–	Not acceptable	Analogpräparat

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Ribociclib	**600 mg 1x tgl. 21 Tage vom 28-Tage-Zyklus**	**273**	**31.503,98 €**
+ Aromatasehemmer[1]	abhängig vom Wirkstoff	12 — 14	146,40 € — 376,72 €
			31.650,38 € — 31.880,70 €
LHRH-Analogon[2]			
Goserelin	1 Implantat alle 28 Tage	13	2.372,59 €
oder Leuprorelin	1 Implantat alle drei Monate	4	1.897,90 €
Neue Anwendungsgebiete			
Ribociclib	**600 mg 1x tgl. 21 Tage vom 28-Tage-Zyklus**	**273**	**31.503,98 €**
+ Fulvestrant	500 mg 3x im 1. Monat, 1x im 2. Monat, 1x monatl.	12 — 14	9.144,48 € — 10.668,56 €
			40.648,46 € — 42.172,54 €
LHRH-Analogon[2] (s.o.)	s.o.	s.o.	s.o.
zVT a1) Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben			
Anastrozol	1 mg 1x tgl.	365	178,27 €
Letrozol	2,5 mg 1x tgl.	365	146,40 €
Fulvestrant	500 mg 3x im 1. Monat, 1x im 2. Monat	12 — 13	9.144,48 € — 9.906,52 €
Tamoxifen	20 mg 1x tgl.	365	77,02 €

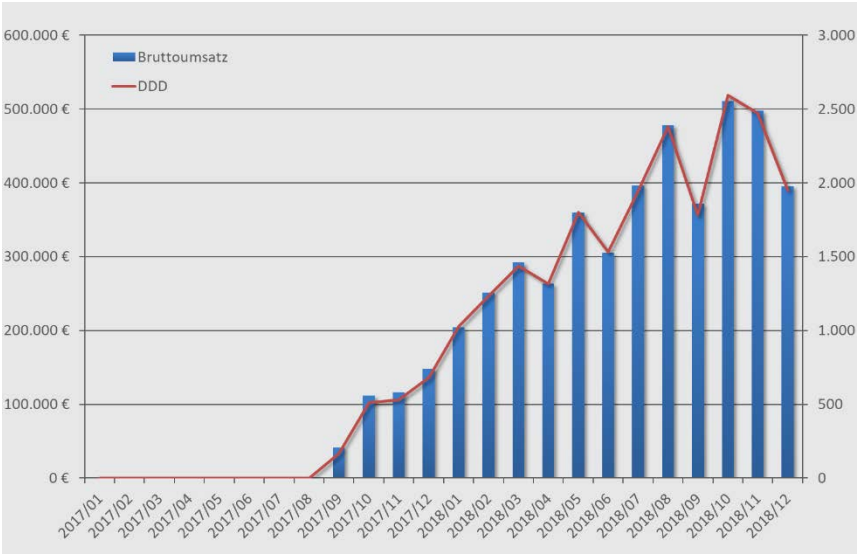
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zVT a2) Prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben			
Tamoxifen	20 mg 1x tgl.	365	77,02 €
+ LHRH-Analogon (s.o.)			1.897,90 € — 2.372,59 €
			1.974,92 € — 2.449,60 €
Letrozol	2,5 mg 1x tgl.	365	146,40 €
+ LHRH-Analogon (s.o.)			1.897,90 € — 2.372,59 €
			2.044,30 € — 2.518,99 €
zVT b1) Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie			
Tamoxifen	20 mg 1x tgl.	365	77,02 €
Anastrozol	1 mg 1x tgl.	365	178,27 €
Fulvestrant	500 mg 3x im 1. Monat, 1x im 2. Monat	12 — 13	9.144,48 € — 9.906,52 €
Letrozol	s.o.	s.o.	s.o.
Exemestan	25 mg 1x tgl.	365	376,72 €
Everolimus	10 mg 1x tgl.	365	19.582,33 €
+ Exemestan	25 mg 1x tgl.	365	376,72 €
			19.959,05 €
zVT b2) Prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie			
Tamoxifen	s.o.	s.o.	s.o.
Medroxyprogesteronacetat	300 — 1.000 mg 1x tgl.	365	698,46 € — 2.560,40 €
Megestrolacetat	160 mg 1x tgl.	365	5.742,06 €
Exemestan	s.o.	s.o.	s.o.
Letrozol	s.o.	s.o.	s.o.
Leuprorelin	s.o.	s.o.	s.o.
Goserelin	s.o.	s.o.	s.o.

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020
[1] Anastrozol, Letrozol oder Exemestan
[2] nur bei Subgruppe a2) und b2)

Versorgungsanalysen

Seit der Markteinführung im September 2017 steigen die Verordnungszahlen nahezu kontinuierlich an und erreichen im Oktober und November 2018 mit jeweils rund 2.500 DDD und rund 500.000 € Bruttoumsatz das Maximum. Im Dezember 2018 gehen die Verordnungszahlen um rund 20 bis 25 % zurück. Im betrachteten Zeitraum bewegen sich DDD und Bruttoumsätze nahezu parallel. Der G-BA-Beschluss zur frühen Nutzenbewertung im März 2018, bei der kein Zusatznutzen zuerkannt wurde, spiegelt sich in den Verordnungszahlen nicht wider.

Abbildung 4.25.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Ribociclib nach Monaten (2017 – 2018)



Wirkstoff und Pharmakologie

Ribociclib ist ein selektiver Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK) 4 und 6 und damit nach Palbociclib der zweite Vertreter in dieser Wirkstoffklasse. CDK4 und CDK6 spielen eine wichtige Rolle bei der Steuerung des Zellzyklus und sind beim Hormonrezeptor-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 Ribociclib gehemmt, nimmt die Zellproliferation durch Hemmung verschiedener Signalwege ab (EMA, 2020).

Zulassung und Präparat

Ribociclib (Kisquali®) wurde im August 2017 zentral durch die Europäische Kommission zugelassen. Als neuer Wirkstoff unterliegt Ribociclib zusätzlicher Überwachung und ist entsprechend mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet.

Das Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung von Hormonrezeptor-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 vorhergehen-

der 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 Agonisten des Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (LHRH-Agonisten) kombiniert werden, um die Hormonproduktion in den Eierstöcken zu stoppen. Zugelassen ist die Anwendung als initiale endokrinbasierte Therapie oder nach einer vorangegangenen endokrinen Behandlung. Die Behandlung in Schwangerschaft oder Stillzeit wird nicht empfohlen.

Das Präparat steht als Filmtablette mit einer Dosierung von 200 mg zur Verfügung. Palbociclib wird zyklisch angewendet: Die empfohlene Dosierung in den ersten drei Wochen liegt bei 600 mg (entsprechend drei Filmtabletten) einmal täglich, gefolgt von einer Einnahmepause von sieben Tagen (3/1-Schema). Eine Dosisanpassung, eine Therapiepause oder Abbruch der Behandlung kann aufgrund von schweren oder nicht tolerierbaren Nebenwirkungen erforderlich werden. Die Fachinformation enthält dazu detaillierte Angaben, ebenso zur notwendigen Überwachung. Dosisanpassungen sind ebenfalls erforderlich bei gleichzeitiger Einnahme von starken CYP3A4-Inhibitoren sowie bei Menschen mit schwerer Nierenfunktionsstörung sowie mittelschwerer bzw. schwerer Leberfunktionsstörung.

Die Patientinnen sollten die Filmtabletten im Ganzen schlucken. Die Einnahme ist unabhängig von einer Mahlzeit möglich. Wegen der CYP3A4-Inhibition sollten die Patientinnen während der Behandlung auf Grapefruit und Grapefruitsaft verzichten (EMA, 2020).

Informationen zum Indikationsgebiet

Für das Jahr 2016 verzeichnete das Robert Koch-Institut rund 69.000 Neuerkrankungen an Brustkrebs, von den nur etwa 1 % auf Männer entfallen. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei Frauen bei 64 Jahren. Im gleichen Jahr starben rund 18.500 Menschen in Deutschland an Brustkrebs (RKI, 2019).

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 Hormon rezeptoren (HR), aber keine Rezeptoren für den humanen epidermalen Wachs-

tumsfaktor (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 HR- und der HER2-Status für die Therapieplanung herangezogen (DKG, 2020).

Bei HR-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 liegt die pivotale, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie MONALEESA-2 zugrunde. Daran nahmen 668 postmenopausale Frauen im mittleren Alter von 62 Jahren mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem rekurrierendem oder metastasiertem Brustkrebs teil, die zuvor keine systemische Therapie gegen die fortgeschrittene Erkrankung bekommen hatten. Sie erhielten eine Behandlung mit dem Aromatase-Inhibitor Letrozol in einer Dosierung von 2,5 mg pro Tag und zusätzlich entweder Placebo oder Ribociclib. Die Einnahme von Ribociclib erfolgte zyklisch: Über drei Wochen lag die Dosierung von Ribociclib bei 600 mg täglich, gefolgt von einer Einnahmepause von sieben Tagen (3/1-Schema).

Primärer Endpunkt war progressionsfreies Überleben (PFS), als wichtigster sekundärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben (OS) ausgewertet. Weitere sekundäre Endpunkte umfassten unter anderem die gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL), erhoben mit krebsspezifischen und brustkrebsspezifischen Fragebögen (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life of Cancer Patients*, EORTC QLQ-C30, und *Quality of Life of Breast Cancer Patients*, EORTC QLQ-BR23). Der europäische Beurteilungsbericht (EPAR) enthält Studienergebnisse zu zwei verschiedenen Datenschnitten, die später getrennt publiziert wurden (Datenschnitt 29.01.2016 (Hortobagyi et al., 2016; Verma et al., 2018), Datenschnitt 02.01.2017 (Hortobagyi et al., 2018). Die Weiterführung der Studie ist bis August 2021 geplant.

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 26,4 Monaten lag das PFS mit Ribociclib signifikant höher als mit Placebo (HR = 0,57), dabei betrug die mediane Dauer des PFS in der Kontrollgruppe bei 16 Monaten, in der Ribociclib-Gruppe bei 25,3 Monaten. Zur Bewertung des OS lagen zu diesem Zeitpunkt keine ausreichenden

Daten vor. Im EPAR wird ein Hinweis auf einen OS-Vorteil mit Ribociclib konstatiert (HR 0,75, allerdings nicht statistisch signifikant). Hinsichtlich der Lebensqualität fand sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (EMA, 2017).

Nach der Erstzulassung wurden weitere Studien mit prä- und perimenopausalen Frauen (MONALEESA-7) beziehungweise bei postmenopausalen Frauen in der Kombination mit Fulvestrant (MONALEESA-3) durchgeführt, die in eine Erweiterung der Zulassung im November 2018 mündeten.

An der randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie MONALEESA-7 nahmen 672 prä- bzw. perimenopausale Frauen im mittleren Alter von 43 Jahren teil, die an Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs erkrankt waren. Sie durften vorab keine endokrine Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben, die Behandlung mit maximal einem Chemotherapie-Regime war erlaubt.

Alle Teilnehmerinnen erhielten eine Behandlung mit Goserelin (3,6 mg subkutan an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus) zur ovariellen Suppression, und außerdem entweder Tamoxifen (20 mg täglich) oder einen Aromatase-Inhibitor (Letrozol 2,5 mg oder Anastrozol 1 mg pro Tag). Die Hälfte der Frauen bekam zusätzlich Placebo, die andere Hälfte Ribociclib. Die Einnahme von Ribociclib erfolgte zyklisch: Über drei Wochen lag die Dosierung von Ribociclib bei 600 mg täglich, gefolgt von einer Einnahmepause von sieben Tagen (3/1-Schema).

Primärer Endpunkt war PFS, wichtigster sekundärer Endpunkt OS. Als weiterer sekundärer Endpunkt wurde die Zeit bis zu einer mindestens zehnprozentigen Verschlechterung der QoL erhoben, gemessen mit dem krebsspezifischen Fragebogen der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC QLQ-C30). Im europäischen Beurteilungsbericht liegen die Ergebnisse bis zum Datenschnitt 20.08.2017 vor, die auch publiziert wurden (Tripathy et al., 2018). Zu einem späteren Zeitpunkt wurden die Ergebnisse mit Datenschnitt 30.11.2018 veröffentlicht (Im et al., 2019). Die Weiterführung der Studie ist bis Dezember 2020 geplant.

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 19,2 Monaten lag das PFS in der Ribociclib-Gruppe bei 23,8 Monaten, in der Placebo-Gruppe bei 13 Monaten. Der Unterschied zwischen den Gruppen war mit einem HR von 0,55 statistisch signifikant. Für die Bewertung des OS lagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht genügend Daten vor (Tripathy et al., 2018). Die mediane Zeit bis zu einer mindestens zehnprozentigen Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lag bei 21,2 Monaten in der Placebo-Gruppe, in der Ribociclib-Gruppe war er noch nicht

erreicht. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (HR = 0,7). Zum Zeitpunkt des späteren Datenschnitts betrug das mediane Gesamtüberleben in der Placebo-Gruppe 40,9 Monate, in der Ribociclib-Gruppe war der Median nicht erreicht (Im et al., 2019).

An der randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie MONALEESA-3 nahmen 726 postmenopausale Frauen im mittleren Alter von 63 Jahren teil, die an Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs erkrankt waren. Sie durften vorab höchstens ein endokrines Behandlungsregime für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben.

Die Teilnehmerinnen wurden im Verhältnis 2:1 den Vergleichsgruppen zugeteilt: In beiden Studienarmen erhielten die Frauen 500 mg Fulvestrant intramuskulär am Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus und zusätzlich im ersten Zyklus eine weitere Dosis an Tag 15. Zusätzlich wurden sie entweder mit Placebo oder mit Ribociclib behandelt. Die Einnahme von Ribociclib erfolgte zyklisch: Über drei Wochen lag die Dosierung von Ribociclib bei 600 mg täglich, gefolgt von einer Einnahmepause von sieben Tagen (3/1-Schema).

Primärer Endpunkt war das PFS, zu den sekundären Endpunkten gehörte das OS sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem krebsspezifischen Fragebogen der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC QLQ-C30). Die Ergänzung zum europäischen Beurteilungsbericht enthält Daten bis zum Datenschnitt 03.11.2017, die in dieser Form auch publiziert wurden (Slamon et al., 2018). Eine weitere Publikation enthält die Ergebnisse zum Datenschnitt 03.06.2019 (Slamon et al., 2020). Die Weiterführung der Studie ist bis Februar 2020 geplant.

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 20,4 Monaten lag das PFS in Ribociclib-Gruppe bei 20,5 Monaten, in der Placebo-Gruppe bei 12,8 Monaten. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (HR = 0,59). Zu diesem Zeitpunkt lagen für den Endpunkt OS keine ausreichenden Daten vor (Slamon et al., 2018). Zum Zeitpunkt des späteren Datenschnitts waren die Daten für das PFS nahezu unverändert (im Median in der Ribociclib-Gruppe bei 20,6 Monaten, in der Placebo-Gruppe bei 12,8 Monaten, HR = 0,59). Das mediane OS in der Placebo-Gruppe bei 40 Monaten, in der Ribociclib-Gruppe war der Median noch nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (HR = 0,72). Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen (Slamon et al., 2020).

Als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse traten in den Zulassungsstudien Infektionen, Neutropenie, Leukopenie, Kopfschmerzen, Husten, Übelkeit, Erschöp-

fung, Durchfall, Erbrechen, Verstopfung, Hautausschlag und Haarausfall auf. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen (Grad 3/4) waren Infektionen Neutropenie, Leukopenie, Anämie, abnormale Leberfunktionstests, Lymphopenie, Hypophosphatämie und Erbrechen. Als weitere wichtige Risiken wurden eine hepatobiliäre Toxizität, erhöhte Kreatininwerte im Blut sowie eine verlängerte QT-Zeit erkannt. Im Februar 2020 wurde in die Fachinformation ein Hinweis auf das Risiko für eine toxische epidermale Nekrolyse aufgenommen. Bei Anzeichen für schwerwiegenden Hautreaktionen wie ausgedehnter Hautausschlag, auch mit Blasenbildung oder Schleimhautschädigungen sollte Ribociclib unverzüglich abgesetzt werden (EMA, 2017, 2020).

Leitlinienempfehlungen

In der deutschen Leitlinie zum Mammakarzinom wird Ribociclib bisher nur am Rande erwähnt (DKG, 2020).

Die britische NICE-Leitlinie sieht Ribociclib in Kombination mit einem Aromatase-Hemmer bei Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom als initiale endokrin-basierte Behandlungsoption (NICE, 2017).

Die Kombination von Ribociclib mit Fulvestrant wird nur für Patientinnen mit vorgehender endokriner Therapie als Therapieoption bewertet, wenn Exemestan plus Everolimus die am ehesten angemessene Alternative zu einem CDK 4/6-Inhibitor wäre (NICE, 2019).

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

Zum Zeitpunkt der Publikation der ASCO-Leitlinie zur Behandlung des HR-positiven metastasierenden Mammakarzinoms war Ribociclib noch nicht zugelassen und wird deshalb nur als Wirkstoff in der Entwicklung erwähnt (Rugo et al., 2016).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Die frühe Nutzenbewertung für Ribociclib wurde für vier Subgruppen von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Brustkrebs vorgenommen, für die jeweils verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt wurden. Entsprechend der Entwicklung der Zulassung gab es mehrere Verfahren zur frühen Nutzenbewertung. Ursprünglich wurde der Zusatznutzen für die Kombination mit einem Aromatase-Hemmer bei post-

menopausalen Frauen mit Beschlussfassung im März 2018 bewertet (G-BA, 2018), später erfolgte die Nutzenbewertung für prä- und perimenopausale Frauen sowie für die Kombination mit Fulvestrant mit Beschlussfassung im Juli 2019 (G-BA, 2019).

Für alle Teilpopulationen und Kombinationen stellte der G-BA bisher **keinen Zusatznutzen** von Ribociclib fest (Tabelle 4.25.1) und folgte damit im Wesentlichen den Gutachten des IQWiG. Tragende Gründe waren in den Teilpopulationen a2 und b2 in der Kombination mit Fulvestrant sowie in den Teilpopulationen b1 und b2 in der Kombination mit einem Aromatase-Hemmer, dass der pU keine geeigneten Daten vorgelegt hatte. In den restlichen Teilpopulationen zeigten sich meist keine Unterschiede bei Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität beziehungweise hatten die vorgelegten Daten nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen zeigten sich in den Teilpopulationen, für die Daten vorlagen, Nachteile bei der Behandlung mit Ribociclib im Vergleich zur zVT.

Die Beschlüsse für mehrere Teilpopulationen waren bis zum 1. März 2020 befristet, da bis zu diesem Zeitpunkt weitere Daten aus laufenden Studien erwartet wurden. Mit einer neuen Beschlussfassung des G-BA wird Mitte August 2020 gerechnet (G-BA, 2020b, 2020a).

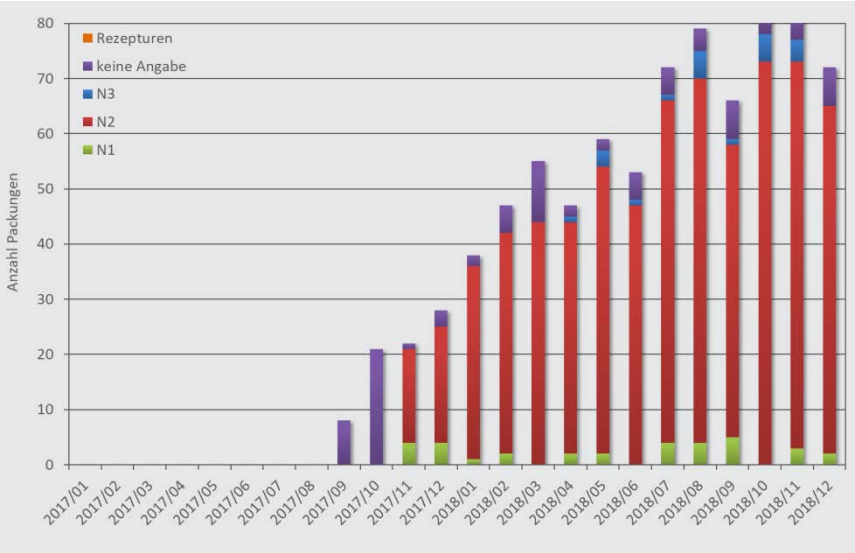
Tabelle 4.25.1: Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung für Ribociclib bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

Subgruppe	zVT	Kombination mit Aromatase-Hemmer	Kombination mit Fulvestrant
a1) postmenopausal, als initiale endokrine Therapie	Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind	Zusatznutzen nicht belegt (Beschluss befristet bis 1. März 2020, Neufassung voraussichtlich August 2020)	Zusatznutzen nicht belegt (Beschluss befristet bis 1. März 2020, Neufassung voraussichtlich August 2020)
a2) prä-/perimenopausal, als initiale endokrine Therapie	Tamoxifen oder ggf. Letrozol (bei Frauen, die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden), beides in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion	Zusatznutzen nicht belegt	Zusatznutzen nicht belegt
b1) postmenopausal, mit vorangegangener endokriner Therapie	eine weitere endokrine Therapie, je nach Vorbehandlung: Tamoxifen oder Anastrozol; Fulvestrant oder Letrozol oder Exemestan (nur bei Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung); Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur bei fehlender symptomatischer viszeraler Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatase-Inhibitor gekommen ist)	Zusatznutzen nicht belegt	Zusatznutzen nicht belegt (Beschluss befristet bis 1. März 2020, Neufassung voraussichtlich August 2020)
b2) prä-/perimenopausal, mit vorangegangener endokriner Therapie	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen	Zusatznutzen nicht belegt	Zusatznutzen nicht belegt

Versorgungsanalysen

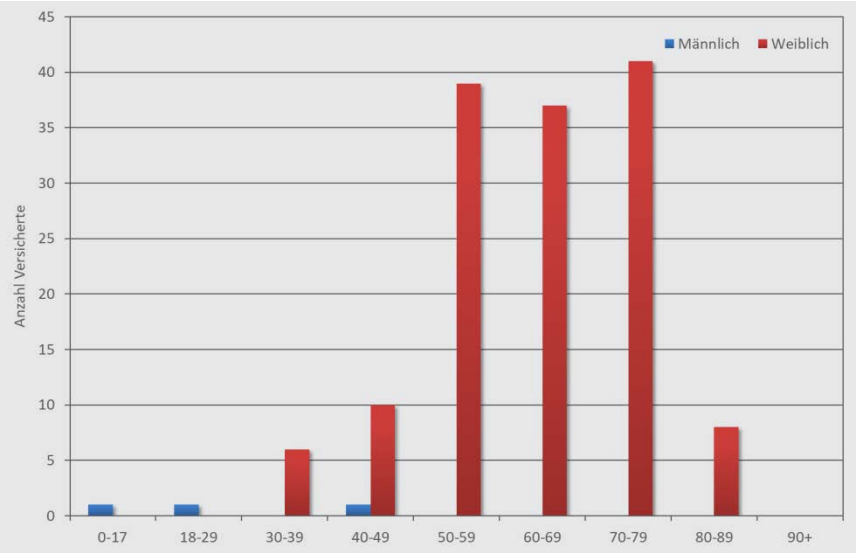
Ab September 2017 steigt die Anzahl der verordneten Packungen kontinuiierlich an, wobei ab November 2018 vorallem die Packungsgröße N2 verordnet wird. Ab April 2018 kommt auch eine geringe Anzahl der Packungsgröße N3 hinzu. Im Oktober und November 2018 wird der Höchststand der Verordnungen mit 80 Packungen in dem betrachteten Zeitraum erreicht.

Abbildung 4.25.2: Verordnete Packungen Ribociclib je Monat nach Packungsgrößen (2017 – 2018)



Entsprechend des Krankheitsbildes wurde Ribociclib häufiger Frauen als Männern verschrieben. Die wenigen männlichen Versicherten, die das Mittel verabreicht bekommen haben, sind in den Altergruppen 0 bis 29 Jahre und 40 bis 49 Jahre. Die meisten Frauen, die mindestens eine Verordnung Ribociclib bekommen haben, waren zwischen 50 und 79 Jahre alt. Die jüngsten Frauen waren in der Altersgruppe 30 bis 39 Jahre.

Abbildung 4.25.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Ribociclib nach Alter und Geschlecht (2018)



Quellen

atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2019). Wirkstoff: Ribociclib. https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=BJNS&ord=uaw, letzter Zugriff: 27.04.2020.

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

DKG – Deutsche Krebsgesellschaft (2020). Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html, letzter Zugriff: 19.05.2020.

EMA – European Medicines Agency (2017). EPAR (Public Assessment Report) Kisqali. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisqali, letzter Zugriff: 19.05.2020.

EMA – European Medicines Agency (2020). Fachinformation Kisqali® (Stand Februar 2020), letzter Zugriff: 19.02.2020.

Fricke U, Hein L, & Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D & Klauber J (Hrsg.). Arznei-verordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg. Springer: 53-148.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss. (2018). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (Mammakarzinom, HR+, HER2-, postmenopausale Frauen, Kombination mit Aromatasehemmer). https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/311/, letzter Zugriff: 27.04.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss. (2019). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, post-, prä- und perimenopausale Frauen, Kombination mit Fulvestrant, Kombination

mit Aromatasehemmer). https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/430/, letzter Zugriff: 27.04.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss. (2020a). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer). https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/526/, letzter Zugriff: 27.04.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss. (2020b). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant). https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/527/, letzter Zugriff: 27.04.2020.

Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris H A, Yap Y S, Sonke G S, Paluch-Shimon S et al. (2016). Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. N Engl J Med 375(18): 1738–1748.

Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris, HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S et al. (2018). Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol 29(7): 1541–1547.

Im SA, Lu Y S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F et al. (2019). Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. N Engl J Med 381(4): 307–316.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2017). Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. www.nice.org.uk/guidance/ta496, letzter Zugriff: 19.05.2020.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2019). Ribociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer. NICE. https://www.nice.org.uk/guidance/ta593, letzter Zugriff: 19.05.2020.

Prescrire Int. (2019). Ribociclib (Kisquali) in locally advanced or metastatic breast cancer. Prescrire International 28: 67–68.

PZ – Pharmazeutische Zeitung. (2019). Ribociclib|Kisqali|86|2017|. https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/ribociclibkisqalir862017/, letzter Zugriff: 27.04.2020.

RKI – Robert Koch Institut (2019). Krebs in Deutschland für 2015/2016. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html, letzter Zugriff: 19.05.2020.

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): 3069–3103.

Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA et al.(2018). Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol 36(24): 2465–2472.

Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA(2020). Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. N Engl J Med 382(6): 514–524.

Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N et al. (2018). Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 19(7): 904–915.

Turner N C, Neven P, Loibl S & Andre F (2017). Advances in the treatment of advanced oestrogen-receptor-positive breast cancer. Lancet 389(10087): 2403-2414.

Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, Campone M, Alba E, Chandiwana D et al. (2018). Health-related quality of life of post-menopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. Breast Cancer Res Treat 170(3): 535–545.

4.26 Rolapitant

Handelsname: Varuby®	**Pharmazeutischer Unternehmer:**
Indikation: Prävention von Chemotherapie-induziertem Erbrechen	**TESARO**
ATC-Code: A04AD14	**Markteinführung: Juni 2017**
Darreichungsform: Filmtablette	**DDD: 0,18 g** ▼

Bewertung

Rolapitant bindet selektiv an Neurokinin-1(NK-1)-Rezeptoren und ist nach Aprepitant und Netupitant der dritte in Deutschland zugelassene orale NK-1-Rezeptorantagonist (Lauer-Fischer, 2020). Durch Blockade der im zentralen und peripheren Nervensystem weit verbreiteten NK-1-Rezeptoren wird deren Aktivierung durch Substanz P, einem Peptid aus der Gruppe der Neurokinine, blockiert und die hauptsächlich damit im Zusammenhang stehende Auslösung des verzögert auftretenden Erbrechens nach Chemotherapie verhindert. Mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von etwa sieben Tagen (Netupitant: 3 – 4 Tage, Aprepitant: 11 Stunden) weist Rolapitant eine lange Wirkungsdauer auf, so dass sich mit einer Einmalgabe vor einer Chemotherapie die Zeitspanne des verzögert auftretenden Erbrechens abdecken lässt (Fachinformation Varuby®, 2019).

Rolapitant wurde im September 2015 in den USA und im April 2017 durch die Europäische Kommission zugelassen zur Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer hoch oder mäßig emetogenen antineoplastischen Chemotherapie bei Erwachsenen. Der Wirkstoff wird in Kombination mit Dexamethason und einem 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten angewendet.

Zwei Filmtabletten entsprechend 180 mg sollten innerhalb von zwei Stunden vor Beginn jedes Chemotherapiezyklus eingenommen werden, jedoch nicht häufiger als in einem Abstand von mindestens zwei Wochen.

Rolapitant wird über CYP3A4 metabolisiert und überwiegend biliär ausgeschieden. Während CYP3A4 weder inhibiert noch induziert wird, besitzt der Wirkstoff hemmende Wirkungen auf CYP2D6, P-Glykoprotein (P-Gp) und *Breast-Cancer-Resistance*-Protein (BCRP) und somit ein vielfältiges Interaktionspotential. Im Gegensatz zu den CYP3A4-hemmenden NK-1-Rezeptorantagonisten Aprepitant und Netupitant treten keine klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Rolapitant und Dexamethason auf, daher ist keine Dosisreduktion von Dexamethason erforderlich. Eine Analyse verschiedener Studien hinsichtlich klinisch relevanter Wechselwirkungen von Rolapitant in Kombination mit gängigen CYP2D6-Substraten (z. B. Ondansetron, Metoclopramid, Ranitidin) oder BCRP-

Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Irinotecan, Topotecan, Methotrexat) ergab keinen Hinweis auf eine Gefährdung der Arzneimitteltherapiesicherheit (Barbour et al., 2017).

Am 22.11.2019 teilte der pU der AkdÄ mit, den Vertrieb von Varuby® zum 13.12.2019 einzustellen (AkdÄ, 2019). Tesaro empfiehlt, keine neuen Patienten auf Varuby® einzustellen und bei den anbehandelten Patienten eine Therapieumstellung zu planen. Gründe für diese Entscheidung werden nicht genannt, etwaige Sicherheitsbedenken aber ausgeschlossen.

Die Zulassung von Rolapitant bei hochemetogener Chemotherapie (HEC) basiert auf den zwei pU-gesponserten multizentrischen, doppelblinden, randomisierten , placebokontrollierten Phase-III-Studien TS-P04832 und TS-P04833 an insgesamt 1.087 Patienten mit einem Chemotherapieprotokoll unter Einschluss von Cisplatin in einer Dosierung ≥ 60 mg/m² KOF, die an Tag 1 entweder 180 mg Rolapitant (n = 544) oder Placebo (n = 543) jeweils in Kombination mit 10 µg/kg KG Granisetron intravenös und 20 mg Dexamethason oral und an den Tagen 2 bis 4 zweimal täglich 8 mg Dexamethason oral erhielten (Rapoport et al., 2015). Primärer Endpunkt war das komplette Ansprechen (CR, *Complete Response*) in der verzögerten Phase (> 24 – 120 h) des ersten Zyklus, definiert als vollständiges Vermeiden von Erbrechen und keine Notwendigkeit einer *Rescue*-Medikation. Weitere Endpunkte waren u. a. CR in der akuten Phase (0 bis 24 Stunden) und insgesamt (0 bis 120 Stunden), kein Erbrechen in jeder Phase der 120 Stunden nach Chemotherapie sowie die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erbrechen oder bis zum Einsatz einer Notfallmedikation. Zur Erfassung der spezifischen Symptomatik durch die Patienten, ihrer Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch Übelkeit und Erbrechen und damit ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der *Functional Living Index-Emesis* (FLIE)-Fragebogen eingesetzt. Die kombinierte Analyse der beiden Studien ergab, dass bei den mit Rolapitant behandelten Patienten die Rate des CR in der verzögerten Phase mit 71,4 % höher als in der Kontrollgruppe mit 60,2 % war. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wie Dyspepsie, Schluckauf, Obstipation oder Kopfschmerzen war in allen Behandlungsgruppen ähnlich und lag bei unter 2 %. Hinsichtlich der Beeinträchtigung des täglichen Lebens der Patienten durch Übelkeit und Erbrechen ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied.

Wirksamkeit und Sicherheit von Rolapitant bei mäßig emetogener Chemotherapie (MEC) wurden in einer dritten pU-gesponserten multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie TS-P04834 an insgesamt 1.369 Patienten untersucht, die an Tag 1 entweder 180 mg Rolapitant (n = 684) oder Placebo (n = 685) jeweils in Kombination mit 2 mg Granisetron oral und 20 mg Dexamethason oral und an Tag 2 und 3 alle 2 mg Granisetron oral erhielten

(Schwartzberg et al., 2015). Unter den 1.332 analysierten Patienten waren 53 % mit einer Kombination aus einem Anthrazyklin und Cyclophosphamid (AC) als Chemotherapieregime, was zum Zeitpunkt der Studienplanung noch als mäßig emetogen galt, seit einigen Jahren jedoch als hoch emetogen eingestuft wird. Weitere 30 % der Patienten erhielten im ersten Chemotherapiezyklus Carboplatin, im Mittel in beiden Studienarmen in einer Dosis von area under the curve (AUC) 5,1, was nach den aktuellen Leitlinien der gleichen antiemetogenen Prophylaxe bedarf wie eine hochemetogene Chemotherapie (Jordan et al., 2017). Der primäre Endpunkt war, wie in den Studien P04832 und P04833, das CR, definiert als kein Erbrechen ohne Gabe einer Notfallmedikation während der verzögerten Phase des ersten Chemotherapiezyklus, und auch die weiteren Endpunkte entsprachen den dort spezifizierten. Insgesamt lag die Rate des CR in der verzögerten Phase des ersten Chemotherapiezyklus in der Gruppe mit dem Rolapitant-Regime bei 71,3 % versus 61,6 % in der Kontrollgruppe. Bei separater Auswertung der drei verschiedenen Gruppen der Patienten unter AC-Chemotherapie (n = 703), unter Carboplatin-haltiger Chemotherapie (n = 401) und unter anderer, moderat emetogener Chemotherapie (n = 228) ergab sich in der AC-Gruppe für den primären Endpunkt ein Unterschied von 66,9 % zu 59,6 % und in der Carboplatin-Gruppe von 82,3 % zu 65,6 %, während in der übrigen MEC-Gruppe kein signifikanter Unterschied nachzuweisen war. Beim Endpunkt „kein Erbrechen“ in der verzögerten Phase des ersten Chemotherapiezyklus zeigte sich insgesamt ein Vorteil für Rolapitant mit 80,5 % versus 69,8 %, beim Endpunkt „kein Erbrechen“ in der akuten Phase gab es keinen signifikanten Unterschied. In der MEC-Gruppe ergibt sich beim Endpunkt „kein Erbrechen“ über die gesamte Behandlungsphase des ersten Zyklus ein signifikanter Vorteil von Rolapitant, der jedoch bei separater Betrachtung weder in der akuten noch in der verzögerten Phase erkennbar ist. Auch wenn in allen drei Studien die Erfassung von Wirksamkeitsendpunkten nur im ersten Chemotherapiezyklus vorgesehen war, konnten die Patienten ihre Studienteilnahme auf bis zu sechs Chemotherapiezyklen erweitern, sofern sie selbst wollten und nach Einschätzung des Prüfarztes dafür geeignet waren, wobei sie weiterhin verblindet die in Zyklus 1 zugewiesene Behandlung erhielten. Die Sicherheitsendpunkte wurden über die gesamte Laufzeit der Studie erhoben und entsprechend dem Studienprotokoll für den Zyklus 1 und für die Gesamtheit der Zyklen 1 – 6 ausgewertet. Bei den mittels FLIE-Fragebogen erhobenen Daten zur Lebensqualität fand sich nur in der MEC-Gruppe ein signifikanter Unterschied zugunsten der Rolapitant-Gruppe, während in der AC- und in der Carboplatin-Gruppe und insgesamt die Behandlungsarme sich nicht unterschieden. Für die Endpunkte der UE, schwerwiegenden UE, schweren UE von CTCAE-Grad ≥ 3 sowie Therapieabbruch aufgrund von UE am Ende des ersten Zyklus und über alle Zyklen hinweg gab es weder insgesamt noch in einer der Untergruppen relevante Unterschiede.

In der Bewertung des Zusatznutzens unterscheidet der G-BA die Anwendung von Rolapitant unter hoch emetogener Chemotherapie (HEC) und unter moderat emetogener Chemotherapie (MEC) und sieht in seinem Beschluss vom 17.11.2017 in beiden Indikationen einen **Zusatznutzen** als **nicht belegt** an (G-BA, 2017). Weil in den Studien TS-P04832 und TS-P04833 sowie in der AC-Teilpopulation der Studie TS-P04834, die der pU für den Nachweis des Zusatznutzens bei hoch emetogener Chemotherapie heranzieht, als Vergleichstherapie nur die Zweifachkombination aus Granisetron und Dexamethason plus Placebo und nicht die leitliniengerechte antiemetische Dreifachkombination unter Hinzunahme eines NK-1-Rezeptorantagonisten eingesetzt wird, liefern sie keine relevanten Daten im Anwendungsgebiet HEC. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Rolapitant bei MEC erkennt der G-BA einzig die separat ausgewertete Teilpopulation der Studie TS-P04834 an, die eine Chemotherapie ohne AC und ohne Carboplatin erhalten hat, weil nur in dieser Gruppe die zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt wurde. Da die Studienendpunkte für alle Patienten nur für den ersten Chemotherapiezyklus vollständig erfasst wurden und die Daten aus den Folgezyklen zudem durch eine hohe Therapieabbruchrate nach dem ersten Zyklus (20 % in der relevanten MEC-Population) ohne Erfassung der Gründe dafür verzerrt sein können, sieht der G-BA die patientenrelevante Frage einer bestehenbleibenden antiemetischen Wirksamkeit über mehrere Chemotherapiezyklen als nicht beantwortet an. Vor diesem Hintergrund ist der Vorteil von Rolapitant im Endpunkt „kein Erbrechen“ über die gesamte Behandlungsphase im ersten Chemotherapiezyklus und bei den Daten zur Lebensqualität, die mit dem nicht validierten FLIE-Fragebogen erhoben wurden, fraglich und ein Zusatznutzen daraus nicht ableitbar.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
weiterer oraler NK-1-Rezeptor-Antagonist	keine Daten für Zusatznutzen im Anwendungsgebiet HEC, unzureichende Daten im Anwendungsgebiet MEC	kein Kostenvergleich, da seit 15.12.2019 außer Vertrieb

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	–	–	–	Schrittinnovation

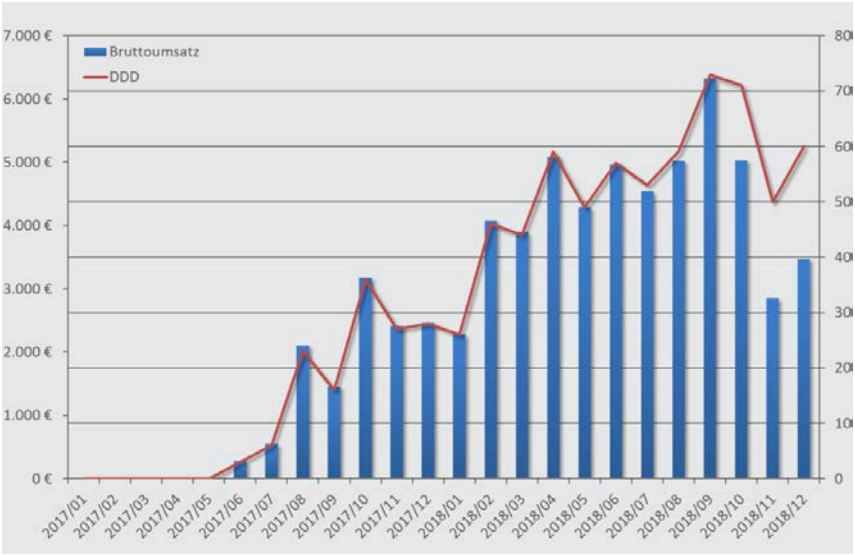
Kosten

Da Rolapitant seit 15.12.2019 außer Vertrieb ist, wurden keine Kostenanalysen erstellt.

Versorgungsanalysen

Nach Markteinführung im Juni 2017 stiegen die Verordnungszahlen von Varuby® moderat, aber kontinuierlich an und erreichten im September 2018 ihr Maximum von 73 Packungen der einzig im Handel befindlichen Größe á 2 Filmtabletten entsprechend der einmaligen Dosis mit einem Bruttoumsatz von etwas über 6.000 € pro Monat. Der negative Nutzenbewertungsbeschluss im November 2017 wirkte sich offenbar nicht auf die Anwendungshäufigkeit aus. Am Ende des Betrachtungszeitraumes fiel der Umsatz bei etwas sinkenden verordneten Packungen überproportional auf das ungefähre Niveau vom Vorjahr aufgrund einer Preissenkung um über 30 %. Insgesamt erhielten im Jahr 2018 nur knapp 200 TK-Versicherte mindestens eine Varuby®-Verordnung, 80 % davon Frauen und mehrheitlich aus der Altersgruppe der 40- bis 70-Jährigen. Die weitaus häufigere Anwendung bei Frauen kann darauf zurückzuführen sein, dass die in den Zulassungstudien untersuchten Platin-haltigen Chemotherapieprotokolle und vor allem die AC-Kombination übliche Chemotherapieregime bei Mamma-, Ovarial-, Zervix- und Endometriumkarzinomen sind.

Abbildung 4.26.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Rolapitant nach Monaten (2017 – 2018)



Wirkstoff und Pharmakologie

Rolapitant bindet selektiv an Neurokinin-1-Rezeptoren und ist nach Aprepitant und Netupitant der dritte in Deutschland zugelassene orale Neurokinin-1(NK-1)-Rezeptorantagonist (Lauer-Fischer, 2020). Durch Blockade der im zentralen und peripheren Nervensystem weit verbreiteten NK-1-Rezeptoren wird deren Aktivierung durch Substanz P, einem Peptid aus der Gruppe der Neurokinine, blockiert und die hauptsächlich damit im Zusammenhang stehende Auslösung des verzögert auftretenden Erbrechens nach Chemotherapie verhindert. Mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von etwa sieben Tagen (Netupitant: 3 – 4 Tage, Aprepitant: 11 Stunden) weist Rolapitant eine lange Wirkungsdauer auf, so dass sich mit einer Einmalgabe vor einer Chemotherapie die Zeitspanne des verzögert auftretenden Erbrechens abdecken lässt (Fachinformation Varuby®, 2017).

Zulassung und Präparat

Rolapitant wurde im September 2015 in den USA und im April 2017 durch die Europäische Kommission zugelassen zur Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer hoch oder mäßig emetogenen

antineoplastischen Chemotherapie bei Erwachsenen. Der Wirkstoff wird in Kombination mit Dexamethason und einem 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten angewendet.

Zwei Filmtabletten entsprechend 180 mg sollten innerhalb von zwei Stunden vor Beginn jedes Chemotherapiezyklus eingenommen werden, jedoch nicht häufiger als in einem Abstand von mindestens zwei Wochen.

Rolapitant wird über CYP3A4 metabolisiert und überwiegend biliär ausgeschieden. Während CYP3A4 weder inhibiert noch induziert wird, besitzt der Wirkstoff hemmende Wirkungen auf CYP2D6, P-Glykoprotein (PGP) und Breast-Cancer-Resistance-Protein (BCRP) und somit ein vielfältiges Interaktionspotential. Im Gegensatz zu den CYP3A4-hemmenden NK-1-Rezeptorantagonisten Aprepitant und Netupitant treten keine klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Rolapitant und Dexamethason auf, daher ist keine Dosisreduktion von Dexamethason erforderlich. Eine Analyse verschiedener Studien hinsichtlich klinisch relevanter Wechselwirkungen von Rolapitant in Kombination mit gängigen CYP2D6-Substraten (z. B. Ondansetron, Metoclopramid, Ranitidin) oder BCRP-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Irinotecan, Topotecan, Methotrexat) ergab keinen Hinweis auf eine Gefährdung der Arzneimitteltherapiesicherheit (Barbour et al., 2017).

Am 22.11.2019 teilte der pU der AkdÄ mit, den Vertrieb von Varuby® zum 13.12.2019 einzustellen (AkdÄ, 2019). Tesaro empfiehlt, keine neuen Patienten auf Varuby® einzustellen und bei den anbehandelten Patienten eine Therapieumstellung zu planen. Gründe für diese Entscheidung werden nicht genannt, etwaige Sicherheitsbedenken aber ausgeschlossen.

Informationen zum Indikationsgebiet

Der zusammenhängende Symptomkomplex Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen (ANE-Syndrom: Anorexia, Nausea und Emesis) ist eine häufige unerwünschte Begleiterscheinung einer Zytostatikatherapie, die nicht nur die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinträchtigen, sondern auch die Fortführung der adäquaten Chemotherapie gefährden kann. Je nach dem Zeitpunkt des Auftretens unterscheidet man das akute ANE-Syndrom, das innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Chemotherapie einsetzt, und die verzögerte Symptomatik, die später als 24 Stunden anfängt und bis zu fünf Tage dauert. Eine dritte Form ist das antizipatorische ANE-Syndrom als Folge einer klassischen Konditionierung durch vorangegangene ANE-Symptomatik während früherer Chemotherapien und/oder ausgelöst durch externe Faktoren wie Gerüche oder visuelle Eindrücke und psychische Faktoren wie Angst und Anspannung.

Erbrechen ist ein komplexer physiologischer Vorgang. Der „Central Pattern Generator“ in der Medulla oblongata, früher Brechzentrum genannt, der den motorischen Reflex des Erbrechens initiiert und koordiniert, erhält seine Impulse von vestibulären Kernen, aus viszeralen und kortikalen Afferenzen sowie über die benachbarte Chemorezeptorentriggerzone in der Area postrema, eine nicht durch die Blut-Hirn-Schranke abgeschirmte Region am kaudalen Ende des vierten Ventrikels. Chemotherapie-induziertes Erbrechen (CINV, *chemotherapy-induced nausea and vomiting*) wird unter maßgeblicher Beteiligung der Neurotransmitter Serotonin, Substanz P und Dopamin sowohl über periphere als auch zentralnervöse Signalwege ausgelöst. Über Schädigung der enterochromaffinen Zellen in der Darmwand setzen Zytostatika Serotonin frei, das über Bindung an lokale 5-HT_3-Rezeptoren vagale Afferenzen zur Medulla oblongata stimuliert und vor allem das akute Erbrechen auslöst. Daneben kann auch eine direkte Wirkung der Chemotherapeutika auf zentrale 5-HT_3-Rezeptoren in der Chemorezeptoren-Triggerzone Erbrechen bewirken. Das verzögerte Erbrechen wird in erster Linie mit der zentralen Freisetzung von Substanz P und dessen Bindung an NK-1-Rezeptoren im Gehirn in Zusammenhang gebracht (Navari & Aapro, 2016). Einige Zytostatika, z. B. Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, können sowohl akutes als auch verzögertes Erbrechen hervorrufen.

Ob und in welchem Ausmaß eine Chemotherapie als Nebenwirkung Übelkeit und Erbrechen auslöst, hängt in erster Linie vom emetogenen Potential und der Dosis der angewendeten Zytostatika ab. Das emetogene Risiko liegt höher bei intravenöser als bei oraler Applikation und wird verstärkt durch Kombination mit anderen emetogenen Arzneimitteln und/oder Strahlentherapie. (Jordan et al., 2017). Aber auch patientenindividuelle Faktoren, vor allem schlechte Erfahrungen während früherer Chemotherapien sowie in schwächerem Maße Alter < 35 Jahre, weibliches Geschlecht, Reisekrankheit oder Schwangerschaftserbrechen in der Anamnese, niedriger Alkoholkonsum, ängstliche Primärpersönlichkeit, erhöhen das Risiko für das Auftreten des ANE-Syndroms.

Mit der Einführung immer effektiverer Antiemetika, insbesondere der 5-HT_3-Rezeptorantagonisten in den frühen 1990er Jahren, und der Etablierung der Prophylaxe in nationalen und multinationalen antiemetischen Leitlinien ab 1997 gelang es, die Häufigkeit von Erbrechen während der Chemotherapie von über 80 % auf 20 bis 30 % abzusenken (AWMF, 2017). Die Inzidenz von Übelkeit ist mit 40 bis 50 % ungleich höher, ihre Behandlung bleibt eine Herausforderung.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung von Rolapitant bei hochemetogener Chemotherapie (HEC) basiert auf den zwei pU-gesponserten multizentrischen, doppelblinden, randomisierten , placebokontrollierten Phase-III-Studien TS-P04832 und TS-P04833 an insgesamt 1087 Patienten mit einem Chemotherapieprotokoll unter Einschluss von Cisplatin in einer Dosierung ≥ 60 mg/m², die an Tag 1 entweder 180 mg Rolapitant (n = 544) oder Placebo (n = 543) jeweils in Kombination mit 10 µg/kg Granisetron intravenös und 20 mg Dexamethason oral und an den Tagen 2 – 4 zweimal täglich 8 mg Dexamethason oral erhielten (Rapoport et al., 2015). Primärer Endpunkt war das komplette Ansprechen (CR, *Complete Response*) in der verzögerten Phase (> 24 – 120 h) des ersten Zyklus, definiert als vollständiges Vermeiden von Erbrechen und keine Notwendigkeit einer *Rescue*-Medikation, weitere Endpunkte waren z. B. das komplette Ansprechen in der akuten Phase (0 – 24 Stunden) und insgesamt (0 bis 120 Stunden), kein Erbrechen in jeder Phase der 120 Stunden nach Chemotherapie sowie die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erbrechen oder bis zum Einsatz einer Notfallmedikation. Zur Erfassung der spezifischen Symptomatik durch die Patienten, ihrer Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch Übelkeit und Erbrechen und damit ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der *Functional Living Index-Emesis* (FLIE)-Fragebogen eingesetzt. Die kombinierte Analyse der beiden Studien ergab, dass bei den mit Rolapitant behandelten Patienten die Rate des kompletten Ansprechens in der verzögerten Phase mit 71,4 % höher war als in der Kontrollgruppe mit 60,2 %. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wie Dyspepsie, Schluckauf, Obstipation oder Kopfschmerzen war in allen Behandlungsgruppen ähnlich und lag bei unter 2 %. Hinsichtlich der Beeinträchtigung des täglichen Lebens der Patienten durch Übelkeit und Erbrechen ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied.

Wirksamkeit und Sicherheit von Rolapitant bei mäßig emetogener Chemotherapie (MEC) wurden in einer dritten pU-gesponserten multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie TS-P04834 an insgesamt 1369 Patienten untersucht, die an Tag 1 entweder 180 mg Rolapitant (n = 684) oder Placebo (n = 685) jeweils in Kombination mit 2 mg Granisetron oral und 20 mg Dexamethason oral und an Tag 2 und 3 alle 2 mg Granisetron oral erhielten (Schwartzberg et al., 2015). Unter den 1332 analysierten Patienten waren 53 % mit einer Kombination aus einem Anthrazyklin und Cyclophosphamid (AC) als Chemotherapieregime, was zum Zeitpunkt der Studienplanung noch als mäßig emetogen galt, seit einigen Jahren jedoch als hoch emetogen eingestuft wird. Weitere 30 % der Patienten erhielten im ersten Chemotherapiezyklus Carboplatin, im Mittel in beiden Studienarmen in einer Dosis von AUC 5,1, was nach den aktuellen Leitlinien der gleichen antiemetogenen Prophylaxe bedarf wie eine hochemetogene Chemotherapie (Jordan et al., 2017). Der primäre Endpunkt war, wie in den Studien

P04832 und P04833, das komplette Ansprechen, definiert als kein Erbrechen ohne Gabe einer Notfallmedikation während der verzögerten Phase des ersten Chemotherapiezyklus, und auch die weiteren Endpunkte entsprachen den dort spezifizierten. Insgesamt lag die Rate des kompletten Ansprechens in der verzögerten Phase des ersten Chemotherapiezyklus in der Gruppe mit dem Rolapitant-Regime bei 71,3 % versus 61,6 % in der Kontrollgruppe. Bei separater Auswertung der drei verschiedenen Gruppen der Patienten unter AC-Chemotherapie (n = 703), unter Carboplatin-haltiger Chemotherapie (n = 401) und unter anderer, moderat emetogener Chemotherapie (n = 228) ergab sich in der AC-Gruppe für den primären Endpunkt ein Unterschied von 66,9 % zu 59,6 % und in der Carboplatin-Gruppe von 82,3 % zu 65,6 %, während in der übrigen MEC-Gruppe kein signifikanter Unterschied nachzuweisen war. Beim Endpunkt „kein Erbrechen“ in der verzögerten Phase des ersten Chemotherapiezyklus zeigte sich insgesamt ein Vorteil für Rolapitant mit 80,5 % versus 69,8 %, beim Endpunkt „kein Erbrechen“ in der akuten Phase gab es keinen signifikanten Unterschied. In der MEC-Gruppe ergibt sich beim Endpunkt „kein Erbrechen“ über die gesamte Behandlungsphase des ersten Zyklus ein signifikanter Vorteil von Rolapitant, der jedoch bei separater Betrachtung weder in der akuten noch in der verzögerten Phase erkennbar ist. Auch wenn in allen drei Studien die Erfassung von Wirksamkeitsendpunkten nur im ersten Chemotherapiezyklus vorgesehen war, konnten die Patienten ihre Studienteilnahme auf bis zu sechs Chemotherapiezyklen erweitern, sofern sie selbst wollten und nach Einschätzung des Prüfarztes dafür geeignet waren, wobei sie weiterhin verblindet die in Zyklus 1 zugewiesene Behandlung erhielten. Die Sicherheitsendpunkte wurden über die gesamte Laufzeit der Studie erhoben und entsprechend dem Studienprotokoll für den Zyklus 1 und für die Gesamtheit der Zyklen 1–6 ausgewertet. Bei den mittels FLIE-Fragebogen erhobenen Daten zur Lebensqualität fand sich nur in der MEC-Gruppe ein signifikanter Unterschied zugunsten der Rolapitant-Gruppe, während in der AC- und in der Carboplatin-Gruppe und insgesamt die Behandlungsarme sich nicht unterschieden. Für die Endpunkte der UE, schwerwiegenden UE, schweren UE von CTCAE-Grad ≥ 3 sowie Therapieabbruch aufgrund von UE am Ende des ersten Zyklus und über alle Zyklen hinweg gab es weder insgesamt noch in einer der Untergruppen relevante Unterschiede.

Leitlinienempfehlungen

Grundsätzlich ist die Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen weitaus effektiver als die Therapie bereits auftretenden Erbrechens und darum Standard. Eine möglichst gut wirksame Antiemese vom ersten Tag des ersten Chemotherapie-Zyklus an ist zudem wichtig, um ein antizipatorisches Erbrechen bei Folgetherapien zu vermeiden. Vor jedem neuen Therapiezyklus muss die Wirksamkeit der bisherigen Prophylaxe evaluiert und ggf. angepasst werden. Für Patienten ohne Schluckbe-

schwerden und ohne Beeinträchtigung der gastrointestinalen Resorption ist die orale der intravenösen Therapie gleichwertig. Innerhalb der Substanzklassen der 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten und der NK-1-Rezeptor-Antagonisten werden die zugelassenen Arzneimittel als gleichwertig angesehen, bei den Kortikosteroiden wird bevorzugt Dexamethason empfohlen, da es in den meisten Studienprotokollen eingesetzt wurde (Jordan et al., 2017). Die Erstlinienprophylaxe richtet sich nach dem emetogenen Potential der antineoplastischen Substanzen, die je nach ihrem Emesisrisiko ohne antiemetische Prophylaxe in vier Risikoklassen von hoch (> 90 %, z. B. Cisplatin) über moderat (> 30 – 90 %, z. B. Carboplatin, Anthrazykline) und gering (10 – 30 %) nach minimal (< 10 %) kategorisiert werden. In den üblicherweise durchgeführten Kombinationschemotherapien ist das Zytostatikum mit dem höchsten emetogenen Potential maßgebend für die Festlegung der Emesisprophylaxe, bei der Kombination zweier Substanzen aus der gleichen Risikoklasse wird das Emesisrisiko nicht potenziert. Eine Ausnahme bildet hier die Anthrazyklin/Cyclophosphamid-basierte Chemotherapie beim Mammakarzinom, die mittlerweile in allen internationalen Leitlinien als hoch emetogen klassifiziert ist, obwohl Anthrazykline und Cyclophosphamid in der Dosierung < 1500 mg/m² jeweils als moderat emetogen eingestuft sind (Aapro et al., 2016). Bei einer medikamentösen Tumortherapie mit einem hohen Emesisrisiko > 90% wird für die Prävention des akuten Erbrechens eine Prophylaxe mit der Dreifachkombination aus 5-HT_3-Rezeptor-Antagonist, NK-1-Rezeptor-Antagonist und Dexamethason empfohlen (AWMF, 2017). Die aktualisierten ASCO-Leitlinien empfehlen zusätzlich die Gabe von Olanzapin über vier Tage (Hesketh et al., 2017). Für die Prophylaxe des verzögerten Erbrechens wird an den Tagen 2 und 3 (Jordan et al., 2017) bzw. 2 bis 4 (AWMF, 2017; Aapro et al., 2016) Dexamethason gegeben. War an Tag 1 der NK-1-Rezeptor-Antagonist Aprepitant mit 125 mg Bestandteil der Primärprophylaxe, ist dieser für zwei weitere Tage mit 80 mg täglich zu applizieren. Die Gabe von Fosaprepitant, Netupitant/Palonosetron und Rolapitant erfolgt nur an Tag 1 der medikamentösen Tumortherapie. Bei einer Chemotherapie mit einem moderaten Emesisrisiko > 30 – 90 % soll an Tag 1 eine Prophylaxe mit einem 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten und Dexamethason erfolgen, bei enthaltenen Zytostatika mit emetogenem Potential in der verzögerten Phase (z. B. Cyclophosphamid, Doxorubicin, Oxaliplatin) soll Dexamethason auch an Tag 2 und 3 gegeben werden. Enthält die moderat emetogene Chemotherapie Carboplatin in einer Dosis AUC ≥4, empfehlen die Onkopedia- und MASCC/ESMO-Leitlinien eine intensivere Prophylaxe mit zusätzlicher Gabe eines NK-1-Rezeptor-Antagonisten. Bei gering emetogener medikamentöse Tumortherapie, für die keine aussagekräftigen Daten zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen vorliegt, kann die Gabe von Dexamethason, einem 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten oder Metoclopramid als Monotherapie an Tag 1 erwogen werden. In der minimal emetogenen Risikoklasse soll keine antiemetische Primärprophylaxe erfolgen. Kommt es trotz optimaler antiemetischer Prophylaxe

unter oder nach medikamentöser Tumortherapie zu Erbrechen, sollte keine Dosiserhöhung der 5-HT_3- und der NK-1-Rezeptorantagonisten über die empfohlene Tagesdosis hinaus und auch keine zusätzliche Gabe eines Antiemetikums der bereits angewendeten Substanzklassen erfolgen. Als *Rescue*-Medikation kommen die Neuroleptika Olanzapin, Haloperidol und Levomepromazin, die Dopamin-Rezeptor-Antagonisten Metoclopramid und Alizaprid, die Benzodiazepine Lorazepam und Alprazolam sowie das H_1-Antihistaminikum Dimenhydrinat infrage.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der G-BA unterscheidet in seiner Bewertung des Zusatznutzens die Anwendung von Rolapitant unter hoch emetogener Chemotherapie (HEC) und unter moderat emetogener Chemotherapie (MEC) und sieht in seinem Beschluss vom 17.11.2017 in beiden Indikationen einen **Zusatznutzen** als **nicht belegt** an (G-BA, 2017). Weil in den Studien TS-P04832 und TS-P04833 sowie in der AC-Teilpopulation der Studie TS-P04834, die der pU für den Nachweis des Zusatznutzens bei hoch emetogener Chemotherapie heranzieht, als Vergleichstherapie nur die Zweifachkombination aus Granisetron und Dexamethason plus Placebo und nicht die leitliniengerechte antiemetische Dreifachkombination unter Hinzunahme eines NK-1-Rezeptorantagonisten eingesetzt wird, liefern sie keine relevanten Daten im Anwendungsgebiet HEC. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Rolapitant bei MEC erkennt der G-BA einzig die separat ausgewertete Teilpopulation der Studie TS-P04834 an, die eine Chemotherapie ohne Cylophosphamid/Anthrazyklin und ohne Carboplatin erhalten hat, weil nur in dieser Gruppe die zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt wurde. Da die Studienendpunkte für alle Patienten nur für den ersten Chemotherapiezyklus vollständig erfasst wurden und die Daten aus den Folgezyklen zudem durch eine hohe Therapieabbruchrate nach dem ersten Zyklus (20 % in der relevanten MEC-Population) ohne Erfassung der Gründe dafür verzerrt sein können, sieht der G-BA die patientenrelevante Frage einer bestehenbleibenden antiemetischen Wirksamkeit über mehrere Chemotherapiezyklen als nicht beantwortet an. Vor diesem Hintergrund ist der Vorteil von Rolapitant im Endpunkt „kein Erbrechen“ über die gesamte Behandlungsphase im ersten Chemotherapiezyklus und bei den Daten zur Lebensqualität, die mit dem nicht validierten FLIE-Fragebogen erhoben wurden, fraglich und ein Zusatznutzen daraus nicht ableitbar.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
weiterer oraler NK-1-Rezeptor-Antagonist	keine Daten für Zusatznutzen im Anwendungsgebiet HEC, unzureichende Daten im Anwendungsgebiet MEC	kein Kostenvergleich, da seit 15.12.2019 außer Vertrieb

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

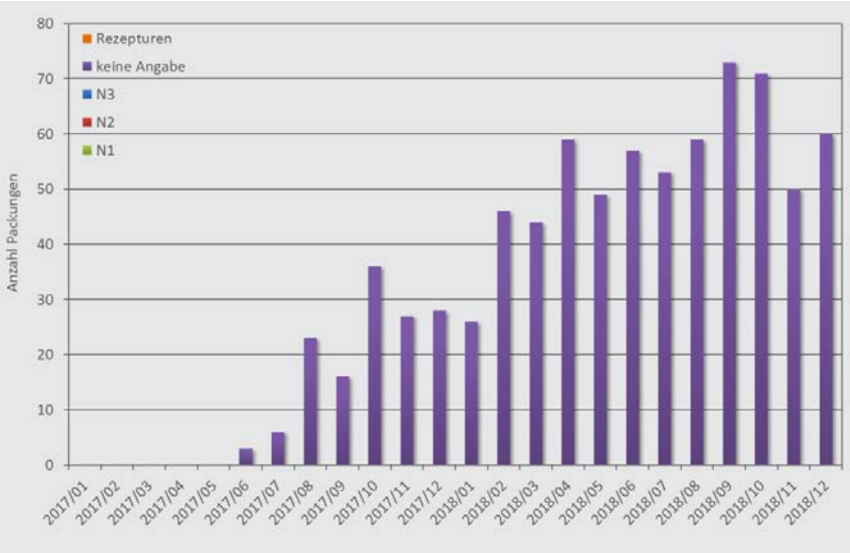
Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
B	–	–	–	Schrittinnovation

Versorgungsanalysen

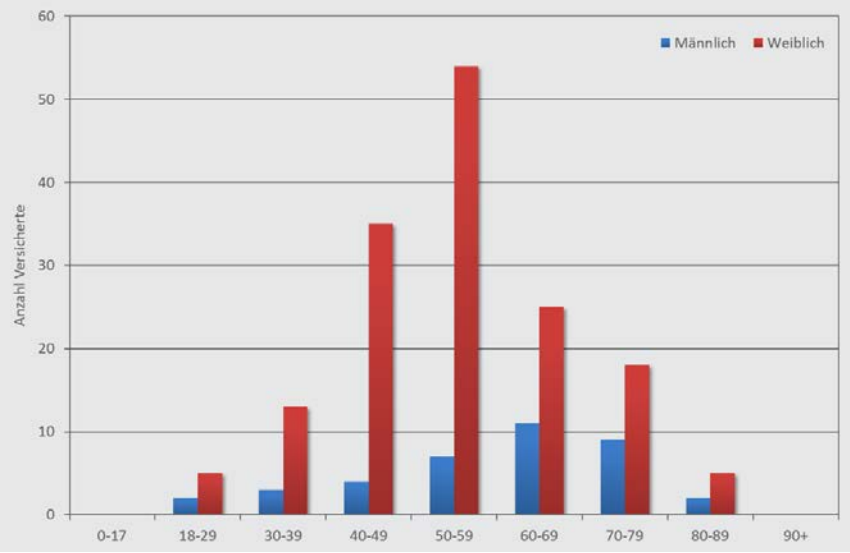
Nach Markteinführung im Juni 2017 stiegen die Verordnungszahlen von Rolapitant moderat, aber kontinuierlich an und erreichten im September 2018 ihr Maximum von 72 Packungen der einzig im Handel befindlichen Größe á 2 Filmtabletten entsprechend der einmaligen Dosis mit einem Bruttoumsatz von etwas über 6.000 € pro Monat. Der negative Nutzenbewertungsbeschluss im November 2017 wirkte sich offenbar nicht auf die Anwendungshäufigkeit aus. Am Ende des Betrachtungszeitraumes fiel der Umsatz bei etwas sinkenden verordneten Packungen überproportional auf das ungefähre Niveau vom Vorjahr aufgrund einer Preissenkung um über 30 % (Abb. 4.26.1 und 4.26.2). Insgesamt erhielten im Jahr 2018 nur knapp 200 TK-Versicherte mindestens eine Rolapitant-Verordnung, 80 % davon Frauen und mehrheitlich aus der Altersgruppe der 40- bis 70-Jährigen (Abb. 4.26.3). Die weitaus häufigere Anwendung bei Frauen kann darauf zurückzuführen sein, dass die in den Zulassungstudien untersuchten Platin-haltigen Chemotherapieprotokolle und vor allem die Cyclophosphamid/Anthrazyklin-Kombination übliche Chemotherapieregime bei Mamma-, Ovarial-, Zervix- und Endometriumkarzinomen sind.

Abbildung 4.26.2: Anzahl verordneter Packungen Rolapitant je Monat nach Packungsgrößen (2017 – 2018)



Rolapitant wird deutlich häufiger Frauen als Männern verordnet. Die höchste Verordnungshäufigkeit erfolgt dabei bei Frauen im Alter von 50 bis 59 Jahren und bei Männern in der Altersgruppe 60 bis 69 Jahre.

Abbildung 4.26.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Rolapitant nach Alter und Geschlecht (2018)



Quellen

Aapro M, Gralla RJ, Herrstedt J, Molassiotis A, Roila F(2016). MASCC/ESMO antiemetic guideline 2016. https://www.mascc.org/antiemetic-guidelines, letzter Zugriff: 24.06.2020.

AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2019). Lieferengpässe. Aktuelle Lieferengpässe für Humanarzneimittel und Humanimpfstoffe in Deutschland. https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/Lieferengpaesse/index.html, letzter Zugriff: 24.06.2020.

AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2017). Leitlinien. Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - interdisziplinäre Querschnittsleitlinie. http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-054OL.html, letzter Zugriff: 25.01.2018.

Barbour S, Smit T, Wang X, Powers D, Arora S, Kansra V et al. (2017). Integrated safety analysis of rolapitant with coadministered drugs from phase II/III trials: An assessment of CYP2D6 or BCRP inhibition by rolapitant. Ann Oncol 28(6):1268–1273.

EMA – European Medicines Agency. (n.d). Varuby. Rolapitant. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/varuby, letzter Zugriff: 24.04.2020.

Fachinformation Varuby (2019). Fachinformation Varuby Filmtabletten. https://www.fachinfo.de/suche/fi/021622, letzter Zugriff: 24.04.2020.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg, Köln: Springer: 53-148.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rolapitant (Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie). https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/293/, letzter Zugriff: 24.06.2020.

Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA et al. (2017). Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 35(28): 3240-3261.

Jordan K, Jahn F, Feyer P, Karthaus M, Oechsle K, Strasser F et al. (2017). Leitlinien — Onkopedia. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/antiemese-bei-medikamentoeser-tumortherapie/version-09082017T113116/@@guideline/html/index.html, letzter Zugriff: 24.04.2020.

Lauer-Fischer (2020). WEBAPO® Infosystem. https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe, letzter Zugriff: 24.04.2020.

Navari RM & Aapro M (2016). Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. N Engl J Med 374(14) 1356–1367.

PZ – Pharmazeutische Zeitung (2017).Rolapitant|Varuby|14|2017.https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/rolapitantvarubyr142017/, letzter Zugriff: 24.06.2020.

Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, Urban L., Modiano MR, Schnadig ID et al. (2015). Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: Two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. Lancet Oncol 16(9): 1079–1089.

Schwartzberg LS, Modiano MR, Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, Urban L et al. (2015). Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: A randomised, active-controlled. Lancet Oncol 16(9): 1071–1078.

4.27 Sarilumab

Handelsname: Kevzara®	**Pharmazeutischer Unternehmer:**
Indikation: Rheumatoide Arthritis	**Sanofi**
ATC-Code: L04AC14	**Markteinführung: August 2017**
Darreichungsform: Injektionslösung	**DDD: 14,3 mg P** ▼

Bewertung

Sarilumab (Kevzara®) wurde im Juni 2017 als zweiter IL-6-Antagonist zentral durch die Europäische Kommission zugelassen. Sarilumab hemmt als Antikörper die IL-6-vermittelte Signalweiterleitung und reduziert so Entzündungsprozesse.

Das Anwendungsgebiet umfasst in Kombination mit Methotrexat die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Sarilumab kann als Monotherapie gegeben werden, wenn Methotrexat nicht vertragen wird oder Kontraindikationen bestehen.

Das Präparat steht als Injektionslösung in einer Fertigspritze oder einem Fertigpen mit einer Dosis von 150 mg oder 200 mg zur Verfügung. Die empfohlene Dosis liegt bei 200 mg einmal alle zwei Wochen als subkutane Injektion. Dosisreduktionen werden empfohlen bei Neutropenie, Thrombozytopenie oder erhöhten Leberenzymwerten. Als Schulungsmaterial steht ein Patientenpass zur Verfügung (EMA, 2020).

Basis der Zulassung waren drei pivotale, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studien, an denen erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis teilnahmen und im gleichen Verhältnis den jeweiligen Behandlungsarmen zugeteilt wurden (EMA, 2017a).

Die Studien MOBILITY (Genovese et al., 2015) und TARGET (Fleischmann et al., 2017) waren beide dreiarmig angelegt. Sie verglichen jeweils die Behandlung mit Sarilumab in Dosierungen von 150 mg und 200 mg alle zwei Wochen mit Placebo.

An der Studie MOBILITY nahmen 1.197 Patienten teil, bei denen die rheumatoide Arthritis zuvor unzureichend auf Methotrexat angesprochen hatte. In den letzten drei Monaten vor Beginn der Studie war eine Behandlung mit einem TNFα-Inhibitor oder anderen Biologika nicht zulässig, ebenso gehörte auch vorhergehendes fehlendes Ansprechen auf diese Therapien zu den Ausschlusskriterien. Während der Studie wurde die Behandlung mit Methotrexat in der bisherigen Dosis weitergeführt, im Mittel bekamen die Patienten wöchentlich 15 mg Me-

thotrexat. Untersucht wurden drei primäre Ko-Endpunkte: Der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des *American College of Rheumatology* (ACR20) in Woche 24, Veränderungen der körperlichen Funktion in Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen mit dem *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI) sowie die Veränderungen im radiologische Ansprechen in Woche 52, das von zwei verblindeten Radiologen unabhängig voneinander mit dem modifizierten Sharp/van der Heijde-Score (SHS) beurteilt wurde.

ACR20 erreichten mit 150 mg Sarilumab 58 % der Patienten, mit 200 mg Sarilumab 66 % und mit Placebo 33 %. Der HAQ-DI nahm mit 150 mg Sarilumab um 0,53 Punkte ab, mit Sarilumab 200 mg um 0,55 Punkte und mit Placebo um 0,29 Punkte. Der SHS nahm mit 150 mg Sarilumab um 0,90 Punkte, mit Sarilumab 200 mg um 0,25 Punkte und mit Placebo um 2,78 Punkte zu. Der Unterschied zwischen den Sarilumab-Gruppen und Placebo war jeweils statistisch signifikant (Genovese et al., 2015).

An der Studie TARGET nahmen 546 Patienten teil, die zuvor mit einem TNFα-Inhibitor behandelt worden waren, darauf aber nicht angesprochen oder sie nicht vertragen hatten. Zusätzlich zur Studienmedikation erhielten die Patienten noch eine Begleitbehandlung mit einem konventionellen synthetischen DMARD, in den meisten Fällen Methotrexat. Untersucht wurden zwei primäre Ko-Endpunkte: Der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des ACR20 in Woche 24 sowie die Veränderungen der körperlichen Funktion in Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen mit dem HAQ-DI.

ACR20 erreichten mit 150 mg Sarilumab 56 % der Patienten, mit 200 mg Sarilumab 61 % sowie mit Placebo 34 %. Der HAQ-DI nahm mit 150 mg Sarilumab um 0,46 Punkte ab, mit Sarilumab 200 mg um 0,47 Punkte und mit Placebo um 0,26 Punkte. Der Unterschied zwischen den Sarilumab-Gruppen und Placebo war jeweils statistisch signifikant (Fleischmann et al., 2017).

Die Studie MONARCH war zweiarmig angelegt und verglich die Behandlung mit Sarilumab 200 mg einmal alle zwei Wochen mit der Behandlung mit Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen. An der Studie nahmen 369 Patienten teil, bei denen eine weitere Behandlung mit Methotrexat aufgrund von unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeiten nicht infrage kam und die zuvor noch keine Biologika erhalten hatten. Primärer Endpunkt der Studie war die Krankheitsaktivität, gemessen als Veränderungen in Woche 24 auf der Skala 28-*joint disease activity score using erythrocyte sedimentation rate* (DAS28-ESR).

In der Gruppe mit Sarilumab-Behandlung nahm der DAS28-ESR gegenüber dem Ausgangswert mit Sarilumab um 3,28 Punkte ab, mit Adalimumab um 2,20 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (Burmester et al., 2017).

In den Zulassungsstudien traten als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse Neutropenie, erhöhte Leberenzymwerte, lokale Reaktionen an der Injektionsstelle sowie Infektionen von Nase, Rachen und Harnwegen auf (EMA, 2017).

Da das Risiko für Infektionen insgesamt ansteigt, sollte der Einsatz von Sarilumab bei Patienten mit aktiven, chronischen oder wiederkehrenden Infekten sorgfältig abgewogen werden. Die Fachinformation enthält auch Hinweise für den Fall, dass während der Behandlung Infektionen auftreten sowie zu einer möglichen Virusreaktivierung. Bei Patienten, die mit Sarilumab behandelt werden, wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

Da sich während der Behandlung hämatologische Anomalien entwickeln und die Werte für die Lebertransaminasen sowie die Lipidwerte ansteigen können, empfiehlt die Fachinformation regelmäßige Laborkontrollen. In klinischen Studien traten Fälle von gastrointestinalen Perforationen auf, deshalb ist besonders bei Patienten mit intestinaler Ulzeration oder Divertikulitis Vorsicht geboten. Die Sicherheit im Hinblick auf die Entwicklung von malignen Erkrankungen sowie ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wird derzeit noch in laufenden Studien untersucht (EMA, 2020).

Der Zusatznutzen von Sarilumab wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung getrennt für drei Subgruppen bewertet, für die jeweils unterschiedliche zVT benannt wurden.

Als Subgruppe a) wurden Patienten betrachtet, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem konventionellen synthetischen DMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Als zVT wurden für diese Subgruppe alternative konventionelle synthetische DMARD als Mono- oder Kombinationstherapie gewählt.

Als Subgruppe b) wurden Patienten betrachtet, die zuvor noch keine biologischen DMARD erhalten hatten und für die diese Therapie infrage kommt. Als zVT für diese Subgruppe wurden biologische DMARD (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab Pegol, Golimumab, Abatacept oder Tocilizumab) in Kombination mit Methotrexat herangezogen bzw. je nach Zulassungsstatus auch als Monotherapie bei Unverträglichkeit von Methotrexat.

Als Subgruppe c) wurden Patienten betrachtet, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren biologischen DMARD angesprochen haben oder diese nicht vertrugen. Als zVT wurde ein Wechsel der Therapie mit biologischen DMARD (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab Pegol, Golimumab, Abatacept oder Tocilizumab) in Kombination mit Methotrexat oder je

nach Zulassungsstatus in Monotherapie bei Methotrexat-Unverträglichkeit oder bei schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab herangezogen.

Der Beschluss des G-BA wurde im Februar 2018 gefasst. Für die Subgruppen a) und c) wurde **kein Zusatznutzen** zuerkannt, da der pU keine entsprechenden Daten vorgelegt hatte. In der Subgruppe b) wurde gegenüber der zVT Adalimumab auf der Basis der MONARCH-Studie ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** zuerkannt. Für die Bewertung von Sarilumab als Kombinationstherapie mit Methotrexat fehlen Daten, deshalb wurde für diesen Vergleich kein Zusatznutzen zuerkannt.

Mit diesem Beschluss folgte der G-BA im Wesentlichen dem Gutachten des IQWiG (G-BA, 2018).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
zweiter IL-6-Antagonist	in einer von drei Subgruppen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	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.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Keine Anwendungsnische	–	–	Analogpräparat

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Sarilumab[1]	**200 mg alle 2 Wochen**	**26**	**18.269,90 €**
oder Sarilumab	**s.o.**	**s.o.**	**s.o.**
+ Methotrexat[2]	**7,5 — 20 mg 1x wöch.**	**52**	**50,44 € — 936,04 €**
			18.320,34 € — 19.205,94 €
zVT a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inkl. MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben			
Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.
Leflunomid	10 — 20 mg 1x tgl.	365	566,85 € — 781,14 €
Sulfasalazin	2.000 — 3.000 mg 2 — 3x tgl.	365	281,68 € — 422,52 €
Chloroquinphosphat	250 mg 1x tgl.	322	75,98 €
Hydroxychloroquinsulfat	200 — 400 mg 1 — 2x tgl.	365	102,09 € — 204,18 €
zVT b1) bDMARD-navie Patienten, die erstmalig eine Gabe von bDMARDs benötigen; Sarilumab in Monotherapie bei KI für oder intolerable UAW unter MTX			
Adalimumab	40 mg alle 2 Wochen	26	12.153,79 € — 23.073,05 €
Etanercept	50 mg 1x wöch.	52	14.536,12 € — 18.336,11 €
Certolizumab Pegol	200 mg alle 2 Wochen	26	20.635,25 €
Tocilizumab	162 mg 1x wöch.	52	23.415,43 €
zVT b2) bDMARD-navie Patienten, die erstmalig eine Gabe von bDMARDs benötigen; Sarilumab plus MTX			
Adalimumab	40 mg alle 2 Wochen	26	12.153,79 € — 24.009,09 €
+ Methotrexat	7,5 — 20 mg 1x wöch.	52	50,44 € — 936,04 €
			12.204,23 € — 24.945,14 €
Etanercept	50 mg 1x wöch.	52	14.536,12 € — 18.336,11 €
+ Methotrexat	7,5 — 20 mg 1x wöch.	52	50,44 € — 936,04 €
			14.586,56 € — 19.272,15 €
Certolizumab Pegol	200 mg alle 2 Wochen	26	20.635,25 €
+ Methotrexat	7,5 — 20 mg 1x wöch.	52	50,44 € — 936,04 €
			20.685,69 € — 21.571,29 €
Golimumab	50 mg 1x monatl.	12	21.935,04 €
+ Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.
			21.985,48 € — 22.871,08 €
Abatacept	125 mg 1x wöch.	52	19.758,09 €
+ Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.
			19.808,53 € — 20.694,14 €
Tocilizumab	162 mg 1x wöch.	52	23.415,43 €
+ Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.
			23.465,87 € — 24.351,47 €
zVT c) Sarilumab in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX bei Patienten nach Gabe eines oder mehrerer bDMARDs nach unzureichendem Ansprechen oder bei Unverträglichkeit			
Adalimumab	40 mg alle 2 Wochen	26	12.153,79 € — 23.073,05 €
± Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.
			12.204,23 € — 24.009,09 €
Etanercept	50 mg 1x wöch.	52	14.536,12 € — 18.336,11 €
± Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.
			14.586,56 € — 19.272,15 €
Certolizumab Pegol	200 mg alle 2 Wochen	26	20.635,25 €
± Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.
			20.685,69 € — 21.571,29 €
Golimumab	50 mg 1x monatl.	12	21.935,04 €

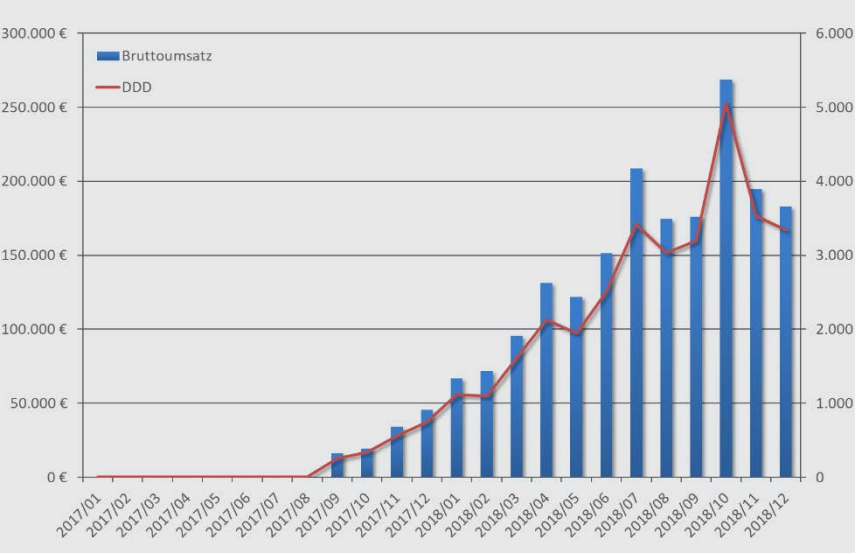
+ Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.
			21.985,48 € — 22.871,08 €
Abatacept	125 mg 1x wöch.	52	19.758,09 €
+ Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.
			19.808,53 € — 20.694,14 €
Tocilizumab	162 mg 1x wöch.	52	23.415,43 €
± Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.
			23.465,87 € — 24.351,47 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020
[1] Monotherapie als zu bewertendes Arzneimittel bei zVT b1)
[2] Kombinationstherapie als zu bewertendes Arzneimittel bei zVT b2)

Versorgungsanalysen

Nach der Zulassung im Juni 2017 steigt das verordnete Volumen an Tagesdosen zunächst kontinuierlich an. Mit etwas nachlassenden Zahlen im August und September 2018 wird das Maximum an verordneten Tagesdosen mit 5.055,88 DDD im Oktober 2018 erreicht. Danach ist wieder ein Rückgang des Verordnugsvolumens mit ähnlichen Zahlen wie vor dem Maximum zu verzeichnen. Die Bruttoumsätze gehen mit den verordneten Tagesdosen einher. Die Verordnungs- sowie Umsatzzahlen scheinen größtenteils unabhängig vom Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung im Februar 2018 zu verlaufen.

Abbildung 4.27.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Sarilumab nach Monaten (2017 – 2018)



Wirkstoff und Pharmakologie

Sarilumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der an Interleukin(IL)-6 Rezeptoren bindet und so die IL-6-vermittelte Signalweiterleitung hemmt. IL-6 spielt eine wichtige Rolle bei der Pathogenese von Entzündungen und Gelenkveränderungen bei rheumatoider Arthritis, so dass die Hemmung von IL-6 auch zu einer Hemmung der entzündlichen Prozesse führt (EMA, 2017b).

Zulassung und Präparat

Sarilumab (Kevzara®) wurde im Juni 2017 als zweiter IL-6-Antagonist zentral durch die Europäische Kommission zugelassen. Als neuer Wirkstoff unterliegt Sarilumab zusätzlicher Überwachung und ist entsprechend mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet.

Das Anwendungsgebiet umfasst in Kombination mit Methotrexat die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Sarilumab kann als Monotherapie gegeben werden, wenn Methotrexat nicht vertragen wird oder Kontraindikationen bestehen.

Sarilumab sollte in der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn es aufgrund des klinischen Zustandes erforderlich ist, da bisher nur sehr begrenzte Erfahrungen vorliegen. Auch die Anwendung in der Stillzeit wird nicht empfohlen, da bisher nicht bekannt ist, ob Sarilumab in die Muttermilch übergeht.

Das Präparat steht als Injektionslösung in einer Fertigspritze oder einem Fertigpen mit einer Dosis von 150 mg oder 200 mg zur Verfügung. Die empfohlene Dosis liegt bei 200 mg einmal alle zwei Wochen als subkutane Injektion. Dosisreduktionen werden empfohlen bei Neutropenie, Thrombozytopenie oder erhöhten Leberenzymwerten. Bei älteren Patienten ist keine Dosisreduktion erforderlich, auch nicht bei leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung sowie bei eingeschränkter Leberfunktion wurde Sarilumab nicht untersucht (EMA, 2017b).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die rheumatoide Arthritis ist eine chronisch-degenerative autoimmune Gelenkerkrankung, die etwa 0,5 bis 1 % der Bevölkerung betrifft. Frauen erkranken etwa dreimal häufiger als Männer. Die Krankheit manifestiert sich am häufigs-ten im Alter zwischen 50 und 60 Jahren. Wie die Krankheit genau entsteht, ist bisher nicht

vollständig geklärt. Vermutlich sind aber sowohl genetische Faktoren als auch Umwelteinflüsse beteiligt.

Die häufigsten Symptome sind symmetrische Schwellungen und Schmerzen in den Gelenken von Händen, Handgelenken, Füßen und Knien (Polyarthritis). Allerdings können auch andere Gelenke betroffen sein oder nur einige wenige. Da verlässliche Biomarker fehlen, wird die Diagnose klinisch gestellt. Die Krankheit kann in Schüben oder als langfristige chronische Entzündung auftreten.

Langfristig können sich Komorbiditäten entwickeln, etwa schwere Infektionen, Osteoporose, Herz-Kreislauf- und Lungenkrankheiten sowie Krebs-Erkrankungen (Sparks, 2019).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Basis der Zulassung waren drei pivotale, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-3-Studien, an denen erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis teilnahmen und im gleichen Verhältnis den jeweiligen Behandlungsarmen zugeteilt wurden (EMA, 2017a).

Die Studien MOBILITY (Genovese et al., 2015) und TARGET (Fleischmann et al., 2017) waren beide dreiarmig angelegt. Sie verglichen jeweils die Behandlung mit Sarilumab in Dosierungen von 150 mg und 200 mg alle zwei Wochen mit Placebo.

An der Studie MOBILITY nahmen 1.197 Patienten teil, bei denen die rheumatoide Arthritis zuvor unzureichend auf Methotrexat angesprochen hatte. In den letzten drei Monaten vor Beginn der Studie war eine Behandlung mit einem TNFα-Inhibitor oder anderen Biologika nicht zulässig, ebenso gehörte auch vorhergehendes fehlendes Ansprechen auf diese Therapien zu den Ausschlusskriterien. Während der Studie wurde die Behandlung mit Methotrexat in der bisherigen Dosis weitergeführt, im Mittel bekamen die Patienten wöchentlich 15 mg Methotrexat. Untersucht wurden drei primäre Ko-Endpunkte: Der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des ACR20 in Woche 24, Veränderungen der körperlichen Funktion in Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen mit dem HAQ-DI, sowie die Veränderungen im radiologische Ansprechen in Woche 52, das von zwei verblindeten Radiologen unabhängig voneinander mit dem modifizierten SHS beurteilt wurde.

ACR20 erreichten mit 150 mg Sarilumab 58 % der Patienten, mit 200 mg Sarilumab 66 % und mit Placebo 33 %. Der HAQ-DI nahm mit 150 mg Sarilumab um 0,53 Punkte ab, mit Sarilumab 200 mg um 0,55 Punkte und mit Placebo um 0,29 Punkte. Der SHS nahm mit 150 mg Sarilumab um 0,90 Punkte, mit Sarilumab 200 mg

um 0,25 Punkte und mit Placebo um 2,78 Punkte zu. Der Unterschied zwischen den Sarilumab-Gruppen und Placebo war jeweils statistisch signifikant (Genovese et al., 2015).

An der Studie TARGET nahmen 546 Patienten teil, die zuvor mit einem TNFα-Inhibitor behandelt worden waren, darauf aber nicht angesprochen oder sie nicht vertragen hatten. Zusätzlich zur Studienmedikation erhielten die Patienten noch eine Begleitbehandlung mit einem konventionellen synthetischen DMARD, in den meisten Fällen Methotrexat. Untersucht wurden zwei primäre Ko-Endpunkte: Der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des ACR20 in Woche 24 sowie die Veränderungen der körperlichen Funktion in Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen mit dem HAQ-DI.

ACR20 erreichten mit 150 mg Sarilumab 56 % der Patienten, mit 200 mg Sarilumab 61 % sowie mit Placebo 34 %. Der HAQ-DI nahm mit 150 mg Sarilumab um 0,46 Punkte ab, mit Sarilumab 200 mg um 0,47 Punkte und mit Placebo um 0,26 Punkte. Der Unterschied zwischen den Sarilumab-Gruppen und Placebo war jeweils statistisch signifikant (Fleischmann et al., 2017).

Die Studie MONARCH war zweiarmig angelegt und verglich die Behandlung mit Sarilumab 200 mg einmal alle zwei Wochen mit der Behandlung mit Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen. An der Studie nahmen 369 Patienten teil, bei denen eine weitere Behandlung mit Methotrexat aufgrund von unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeiten nicht infrage kam und die zuvor noch keine Biologika erhalten hatten. Primärer Endpunkt der Studie war die Krankheitsaktivität, gemessen als Veränderungen in Woche 24 auf der Skala 28-*joint disease activity score using erythrocyte sedimentation rate* (DAS28-ESR).

In der Gruppe mit Sarilumab-Behandlung nahm der DAS28-ESR gegenüber dem Ausgangswert mit Sarilumab um 3,28 Punkte ab, mit Adalimumab um 2,20 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (Burmester et al., 2017).

In den Zulassungsstudien traten als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse Neutropenie, erhöhte Leberenzymwerte, lokale Reaktionen an der Injektionsstelle sowie Infektionen von Nase, Rachen und Harnwegen auf (EMA, 2017a).

Da das Risiko für Infektionen insgesamt ansteigt, sollte der Einsatz von Sarilumab bei Patienten mit aktiven, chronischen oder wiederkehrenden Infekten sorgfältig abgewogen werden. Die Fachinformation enthält auch Hinweise für den Fall, dass während der Behandlung Infektionen auftreten sowie zu einer möglichen Virusre-

aktivierung. Bei Patienten, die mit Sarilumab behandelt werden, wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

Da sich während der Behandlung hämatologische Anomalien entwickeln und die Werte für die Lebertransaminasen sowie die Lipidwerte ansteigen können, empfiehlt die Fachinformation regelmäßige Laborkontrollen. In klinischen Studien traten Fälle von gastrointestinalen Perforationen auf, deshalb ist besonders bei Patienten mit intestinaler Ulzeration oder Divertikulitis Vorsicht geboten. Die Sicherheit im Hinblick auf die Entwicklung von malignen Erkrankungen sowie ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wird derzeit noch in laufenden Studien untersucht (EMA, 2017b).

Zur Risikominiminierung wurde der pU beauflagt, einen Patientenpass zu entwickeln, der unter anderem Informationen zum Infektionsrisiko enthält (EMA, 2017a).

Leitlinienempfehlungen

Die S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten von 2018 empfiehlt nach unzureichendem Ansprechen auf zwei konventionelle synthetische DMARD biologische oder zielgerichtete synthetische DMARD in Kombination mit Methotrexat. Gleiches gilt auch bei Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren und/oder hoher Krankheitsaktivität, wenn die Erstlinientherapie mit einem konventionellen synthetischen DMARD nicht anschlägt. Die dabei zur Verfügung stehenden Arzneistoffe, unter anderem Sarilumab, werden als therapeutisch gleichwertig betrachtet und sollten deshalb nach den jeweiligen Patientencharakteristika ausgewählt werden. Falls die Kombination mit Methotrexat nicht möglich ist, wird als eine von mehreren Optionen für die Monotherapie Sarilumab genannt (DGRh, 2018).

Die britische NICE-Leitlinie sieht Sarilumab in der Kombination mit Methotrexat als eine von mehreren Therapieoptionen bei aktiver schwerer rheumatoider Arthritis bei unzureichendem Ansprechen auf eine Kombination konventioneller synthetischer DMARD, bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf andere DMARD, inklusive mindestens einem biologischen DMARD, oder bei unzureichendem Ansprechen auf Rituximab und mindestens ein DMARD. In den ersten beiden Fällen kann Sarilumab auch als Monotherapie zum Einsatz kommen, wenn Methotrexat nicht eingesetzt werden kann oder nicht vertragen wird. Die Behandlung sollte über einen Zeitraum von sechs Monaten hinaus nur weitergeführt werden, wenn die Patienten darauf ansprechen (NICE, 2017).

In der europäischen Leitlinie der *European League Against Rheumatism* (EULAR) von 2019 zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit DMARD werden biologische und zielgerichtete synthetische DMARD, darunter Sarilumab, als gleichwertige Add-on-Therapie gesehen, wenn die Erstlinien-Behandlung mit einem konventionellen synthetischen DMARD nicht zum gewünschten Therapieziel geführt hat und ungünstige Prognosefaktoren vorliegen (Smolen et al., 2020).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der Zusatznutzen von Sarilumab wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung getrennt für drei Subgruppen bewertet, für die jeweils unterschiedliche zVT benannt wurden.

Als Subgruppe a) wurden Patienten betrachtet, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem konventionellen synthetischen DMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Als zVT wurden für diese Subgruppe alternative konventionelle synthetische DMARD als Mono- oder Kombinationstherapie gewählt.

Als Subgruppe b) wurden Patienten betrachtet, die zuvor noch keine biologischen DMARD erhalten hatten und für die diese Therapie infrage kommt. Als zVT für diese Subgruppe wurden biologische DMARD (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Golimumab, Abatacept oder Tocilizumab) in Kombination mit Methotrexat herangezogen bzw. je nach Zulassungsstatus auch als Monotherapie bei Unverträglichkeit von Methotrexat.

Als Subgruppe c) wurden Patienten betrachtet, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlungen mit einem oder mehreren biologischen DMARD angesprochen haben oder diese nicht vertrugen. Als zVT wurde ein Wechsel der Therapie mit biologischen DMARD (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Golimumab, Abatacept oder Tocilizumab) in Kombination mit Methotrexat oder je nach Zulassungsstatus in Monotherapie bei Methotrexat-Unverträglichkeit oder bei schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab herangezogen.

Der Beschluss des G-BA wurde im Februar 2018 gefasst. Für die Subgruppen a) und c) wurde **kein Zusatznutzen** zuerkannt, da der pU keine entsprechenden Daten vorgelegt hatte.

In der Subgruppe b) wurde gegenüber der zVT Adalimumab ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** zuerkannt. Basis für diese Bewertung war die Studie MONARCH, in der sich gegenüber der zVT Adalimumab positive Effekte von Sarilumab auf mehrere Morbiditätsendpunkte und die gesundheitsbezogene Le-

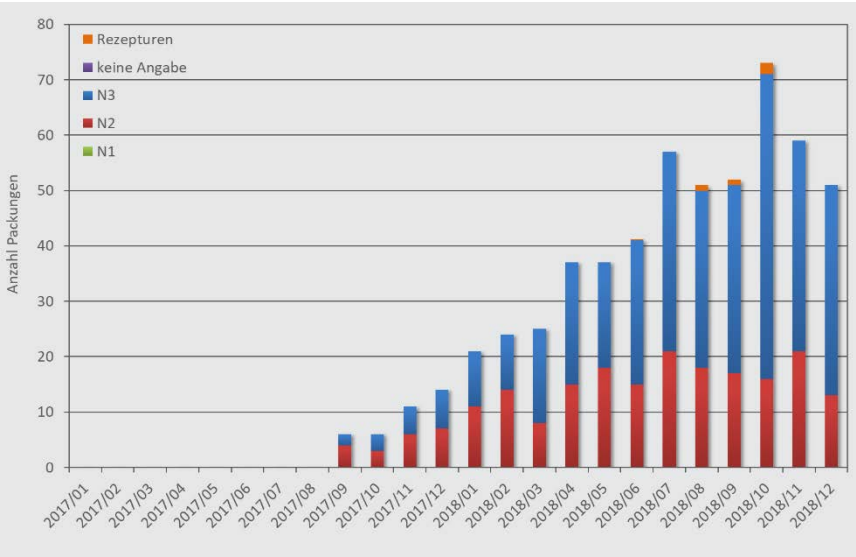
bensqualität zeigten, ohne Nachteile bei den Nebenwirkungen. Dabei wurde eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erzielt. Für die Bewertung von Sarilumab als Kombinationstherapie mit Methotrexat fehlen Daten, deshalb wurde für diesen Vergleich kein Zusatznutzen zuerkannt.

Mit diesem Beschluss folgte der G-BA im Wesentlichen dem Gutachten des IQWiG (G-BA, 2018).

Versorgungsanalysen

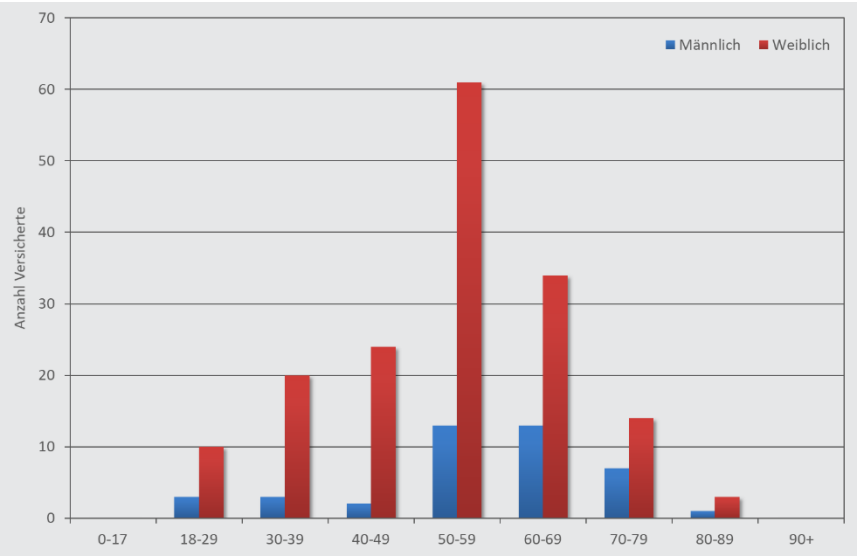
Im betrachteten Zeitraum verläuft die Anzahl verordneter Packungen parallel zu den Tagesdosen und Bruttoumsätzen. Es werden die Packungsgrößen N2 und N3, sowie einige Rezepturen veschrieben. Während die Anzahl der N2-Packungen nahezu gleich bleibt, steigt die der N3-Packungsgrößen im betrachteten Zeitraum kontinuierliche an. Gegen Ende des Jahres 2018 werden zusätzlich einige Rezepture verordnet.

Abbildung 4.27.2: Anzahl verordneter Packungen Sarilumab je Monat nach Packungsgrößen (2017 – 2018)



Der Indikation entsprechend wurde Sarilumab im betrachteten Zeitraum in allen Altersgruppen deutlich häufiger Frauen als Männern verordnet. Ebenso passend zu der Indikation, wurden in der Altersgruppe 50-59 Jahre die meisten Versicherten behandelt.

Abbildung 4.27.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Sarilumab nach Alter und Geschlecht (2018)



Quellen

atd – arznei-telegramm Datenbank (2017). Wirkstoff: Sarilumab. https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?art=mono&nummer=APHK&ord=uaw, letzter Zugriff: 02.04.2020.

Burmester GR, Lin Y, Patel R, Van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NMH et al. (2017). Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): A randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. Ann Rheum Dis 76(5): 840–847.

DGRh – Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (2018). S2e-Leitlinie Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/060-004.html, letzter Zugriff: 02.04.2020.

EMA European Medicines Agency (2017a). EPAR (Public Assessment Report) Kevzara. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kevzara, letzter Zugriff: 02.04.2020.

EMA – European Medicines Agency (2017b). Fachinformation Kevzara® (Stand August 2017). Link, letzter Zugriff: 02.04.2020.

Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro GD, Brzezicki J, Hrycaj P et al. (2017). Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. Arthritis Rheumatol 69(2): 277–290.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer: 53–148.

G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sarilumab (Rheumatoide Arthritis). https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/305/, letzter Zugriff: 02.04.2020.

Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martincova R, Fiore S et al. (2015). Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: Results of a phase III study. Arthritis Rheumatol 67(6): 1424–1437.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2017). Sarilumab for moderate to severe rheumatoid arthritis. NICE. https://www.nice.org.uk/guidance/TA485, letzter Zugriff: 02.04.2020.

PZ – Pharmazeutische Zeitung (2019). Sarilumab|Kevzara|51|2017|. https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/sarilumabkevzarar512017/, letzter Zugriff: 02.04.2020.

Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A et al. (2020). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis 2020(0): 1–15.

Sparks JA (2019). Rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 170(1): ITC1–ITC15.

4.28 Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir

Handelsname: Vosevi®	**Pharmazeutischer Unternehmer:**
Indikation: Chronische Hepatitis C	**Gilead Sciences**
ATC-Code: J05AP56	**Markteinführung: September 2017**
Darreichungsform: Filmtabletten	**DDD: 1 DE** ▼

Bewertung

Die fixe Kombination aus Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir wurde im September 2017 unter dem Handelsnamen Vosevi® zentral von der Europäischen Kommission zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Erkrankung (HCV) bei Erwachsenen zugelassen. In fixer Kombination standen Sofosbuvir und Velpatasvir bereits ein Jahr zuvor (Epclusa®) zur Verfügung. Die neue Dreifachkombination enthält mit Voxilaprevir einen dritten antiviral wirksamen Wirkstoff, der gegen die virale NS3/4A-Protease gerichtet ist (Proteasehemmstoff). Das Arzneimittel enthält darüber hinaus die bereits bekannte Kombination aus dem pangenotypisch wirksamen RNA-Polymerase NS5B–Inhibitor Sofosbuvir und Velpatasvir, das auf das HCV-NS5A-Protein gerichtet ist. Die Dreifachkombination besitzt daher insgesamt drei *targets* und wirkt direkt antiviral, indem die Synthese neuer Viren intrazellulär blockiert wird. Vosevi® wird einmal täglich in Form einer Filmtablette zur gleichen Uhrzeit zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen. Jede Filmtablette enhält 400 mg Sofosbuvir, 100 mg Velpatasvir und 100 mg Voxilaprevir (Fachinformation Vosevi®, 2019).

Das Arzneimittel kann unabhängig vom Genotyp (GT) des Erregers eingesetzt werden. Die Behandlungsdauer beträgt bei DAA-naiven Patienten ohne Leberzirrhose acht Wochen, bei DAA-naiven Patienten mit kompensierter Leberzirrhose zwölf Wochen (eine Verkürzung auf acht Wochen ist möglich, wenn die Infektion durch den GT 3 ausgelöst wird). DAA-vorbehandelte Patienten ohne oder mit kompensierter Leberzirrhose müssen ebenfalls über einen Zeitraum von zwölf Wochen behandelt werden. Die Anwendung bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (*Child-Pugh-Turcotte* Klasse B oder C) wird nicht empfohlen. Für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter einem Alter von 18 Jahren liegen bisher keine Daten vor (Fachinformation Vosevi®, 2019).

Die Zulassung der neuen Fixkombination und die Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen von insgesamt vier Phase-III-Studien (POLARIS 1-4) und einer Phase-II-Studie (TRILOGY-3) (Sponsor: Gilead Sciences). Innerhalb der Studien wurde die Kombination aus Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir stets in einer Dosierung von 400 mg/100 mg/100 mg einmal täglich verabreicht. Der primäre Endpunkt der Studien war das dauerhafte virologische Ansprechen zwölf Wochen nach Einnah-

me der letzten Arzneimittelgabe (SVR12). In einigen der Studien galten eine Co-Infektion mit HBV oder HIV als Ausschlusskriterium.

Im Rahmen der zweiarmigen, multizentrischen, unverblindeten, randomisierten und placebokontrollierten Studie POLARIS-1 erhielten insgesamt 415 NS5A-Inhibitor-erfahrene Erwachsene mit CHC über einen Zeitraum von insgesamt zwölf Wochen entweder die neue Dreifachkombination oder aber ein Placebo. Der primäre Endpunkt SVR12 konnte in der Verumgruppe bei 96,2 % der Patienten erreicht werden (Bourlière et al., 2018).

An der zweiarmigen, multizentrischen, unverblindeten Studie POLARIS-2 beteiligten sich 941 DAA-therapienaive Erwachsene ohne Ausschluss bestimmter Genotypen und sowohl mit als auch ohne kompensierter Leberzirrhose. 501 Teilnehmer erhielten die neue Dreifachkombination über einen Zeitraum von acht Wochen und 440 eine Vergleichstherapie aus Sofosbuvir und Velpatasvir über einen Zeitraum von zwölf Wochen. Wurde die CHC durch HCV-GT 5 oder 6 ausgelöst, erhielten die Patienten in jedem Fall die Dreifachkombination. Den Endpunkt SVR12 erreichten signifikant weniger Studienteilnehmer, die die neue Dreifachkombination eingenommen hatten (95 % vs. 98 %). Im Rahmen der Studie konnte die Nichtunterlegenheit der neuen Kombination nicht gezeigt werden (Jacobsen et al., 2017).

POLARIS-3 wurde zweiarmig, multizentrisch, unverblindet, 1:1-randomisiert durchgeführt und beinhaltet die Studienteilnahme von insgesamt 220 DAA-naiven Erwachsenen, die an einer CHC mit kompensierter Leberzirrhose litten, die durch HCV-GT3 ausgelöst wurde. 110 Patienten erhielten die neue Dreifachkombination über einen Zeitraum von acht Wochen und 109 eine Vergleichstherapie, die aus Sofosbuvir und Velpatasvir bestand und zwölf Wochen lang eingenommen werden musste. Der Endpunkt der Studie, SVR12, wurde in beiden Gruppen gleich oft erreicht (96 %) (Jacobsen et al., 2017).

An der zweiarmigen, multizentrischen, unverblindeten Studie POLARIS-4 beteiligten sich insgesamt 333 therapieerfahrene Erwachsene, die an CHC litten und deren Erkrankung durch den GT 1, 2 oder 3 ausgelöst wurde (lag hingegen eine Infektion durch einen der anderen GT vor, wurden diese Patienten in den Studienarm eingeschlossen, der die Dreifachkombination erhielt). Eingeschlossen wurden nur Erwachsene ohne oder mit kompensierter Leberzirrhose. Die Vorbehandlung durfte DAA umfassen, jedoch keine NS5A-Inhibitoren. 182 Studienteilnehmer erhielten die neue Dreifachkombination und 151 eine Vergleichstherapie, die aus Sofosbuvir und Velpatasvir bestand. Die Gabe der Arzneimittel erfolgte über einen Zeitraum von zwölf Wochen. Der Anteil der Patienten, der den Endpunkt SVR12 erreichte, war im Studienarm höher, in dem drei Wirkstoffe eingenommen worden waren

(97,3 % vs. 90,1 %). Der Unterschied zwischen den Gruppen war signifikant (Zeuzem et al., 2016).

Die zweiarmige, multizentrische, unverblindete, 1:1-randomisierte Phase-II-Studie TRILOGY-3 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Wirkstoffkombination an insgesamt 49 DAA-therapieerfahrenen Erwachsenen, die an einer Infektion durch HCV-GT1 litten. Die Teilnehmenden erhielten die Dreifachkombination über einen Zeitraum von zwölf Wochen. In einem der Studienarme wurde den Patienten zusätzlich Ribavirin in einer Dosierung von 1.000 mg oder 1.200 mg (abhängig vom KG) verabreicht. Der primäre Endpunkt SVR12 wurde häufiger in dem Studienarm erreicht, in dem kein Ribavirin verabreicht worden war (100 % vs. 96 %). (Lawitz et al., 2017).

Der G-BA hat Vosevi® hinsichtlich eines Zusatznutzens gegenüber einer zVT in insgesamt sechs Subgruppen bewertet, konnte jedoch unabhängig vom auslösenden GT der Erkrankung **keinen Zusatznutzen** der neuen Therapievariante bei therapienaiven oder therapieerfahrenen Patienten feststellen (G-BA, 2018).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
weitere Wirkstoffkombination zur Behandlung der chronischen Hepatitis C ohne neues Wirkprinzip	kein ZN unabhängig vom GT des Erregers bzw. vom Zirrhosestatus	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
C	–	–	Offers an advantage	Schrittinnovation

Kosten

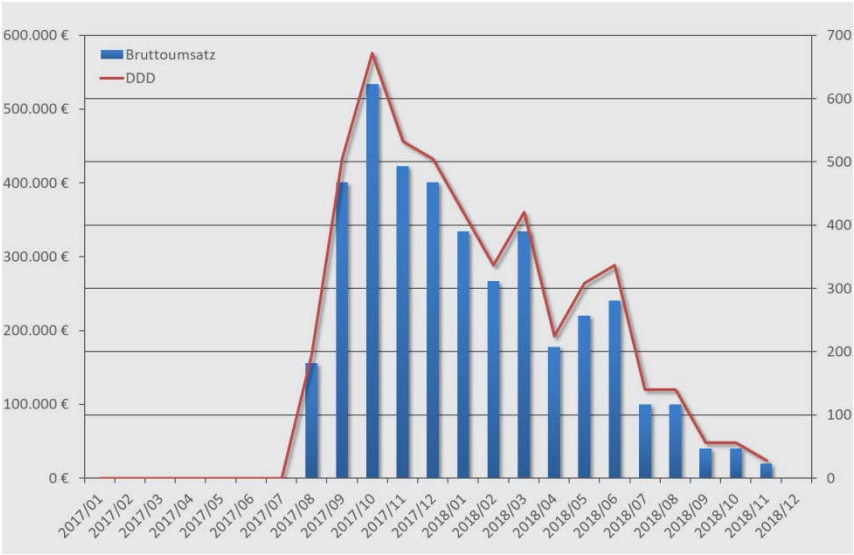
Wirkstoff		Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel				
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir		**400 mg/100 mg/ 100 mg 1x tgl.**	**56 — 84**	**40.072,58 € – 60.108,87 €**
zVT DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1				
	Ledipasvir/Sofosbuvir	400 mg/90 mg 1x tgl.	56 — 128	29.990,12 € — 89.970,36 €
zVT DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 2				
	Sofosbuvir/Velpatasvir	400 mg/100 mg 1x tgl.	84	29.990,13 €
	oder Sofosbuvir	400 mg 1x tgl.	84 – 168	
	+ Ribavirin	1.200 mg 1x tgl.	84 – 168	49.324,28 € – 98.639,32 €
zVT DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 3				
	Sofosbuvir/Velpatasvir	400 mg/100 mg 1x tgl.	84	29.990,13 €
oder	Sofosbuvir	400 mg 1x tgl.	168	
	+ Ribavirin	1.200 mg 1x tgl.	168	90.560,34 €
zVT DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 4, 5 und 6				
	Ledipasvir/Sofosbuvir	400 mg/90 mg 1x tgl.	56 — 128	44.985,18 € – 89.970,36 €
zVT Patienten mit DAA-Vorbehandlung ohne oder mit kompensierter Zirrhose				
	patientenindividuelle Therapie			Patientenindividuell

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

Versorgungsanalysen

Bereits wenige Monate nach seiner Markteinführung sorgte das neue Arzneimittel für einen Bruttoumsatz von mehr als 500.000 € bei mehr als 600 DDD monatlich. Der maximale Umsatz wurde im Oktober 2017 erreicht und fiel danach stark ab. Im letzten Quartal 2018 wurden monatlich nur noch weniger als 100.000 € erlöst und weniger als 100 DDD abgegeben.

Abbildung 4.28.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir nach Monaten (2017-2018)



Wirkstoff und Pharmakologie

Vosevi® stellt die fixe Kombination von insgesamt drei direkt antiviral wirksamen Substanzen dar, die auf jeweils unterschiedliche virale Bestandteile gerichtet sind:

Sofosbuvir ist ein Nukleotid-*Prodrug*, wird intrazellulär in seine Wirkform überführt und hemmt die RNA-Polymerase NS5B, die essentiell für die Produktion neuer Viren ist. Velpatasvir richtet sich gegen das virale Protein NS5A, das ebenfalls eine Rolle bei der Virusreplikation spielt, und Voxilaprevir ist ein Hemmstoff der viralen NS3/4A-Protease. Jeder der drei Wirkstoffe ist gegenüber jedem GT wirksam (Fachinformation Vosevi®, 2019).

Zulassung und Präparat

Die drei Wirkstoffe Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir sind als fixe Kombination zentral von der Europäischen Kommission für die Behandlung von chronischen HCV-Infektionen bei Erwachsenen zugelassen worden und seit Herbst 2019 in Deutschland erhältlich. Sofosbuvir war erstmalig seit Anfang 2014 als Monopräparat (Sovaldi®) verfügbar; es folgten fixe Kombinationen mit Ledipasvir (Harvoni®, 2014) und mit Velpatasvir (Epclusa®, 2016). Vosevi® mit der neuartigen Wirkstoffkomponente Voxilaprevir stellt derzeit das einzige Therapieregime dar, das, (ohne

Berücksichtigung von Ribavirin), drei Wirkstoffe umfasst und enthält Wirkstoffe aus allen drei bekannten Wirkstoffklassen, die direkt antiviral gegen HCV wirksam sind.

Vosevi® wird einmal täglich in Form einer Filmtablette zur gleichen Uhrzeit zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen. Jede Filmtablette enhält 400 mg Sofosbuvir, 100 mg Velpatasvir und 100 mg Voxilaprevir. Die Filmtabetten sollten auf Grund der Bitterkeit der Wirkstoffe unzerkaut eingenommen werden und sind wirksam gegen sämtliche bekannte Genotypen des Erregers. Auf eine Genotypisierung kann dennoch nicht verzichtet werden, da die Therapiedauer je nach Erreger und Zirrhosestatus variiert. Die Fachinformation enthält zahlreiche Hinweise zu möglichen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (Fachinformation Vosevi®, 2019).

Informationen zum Indikationsgebiet

Der Auslöser der CHC ist HCV, ein behülltes, einzelsträngiges RNA-Virus aus der Familie der Flaviviridae, dessen einziger natürlicher Wirt der Mensch ist. Das Virus konnte zunächst nur indirekt nachgewiesen worden und wurde daher als „non-A-non-B-Hepatitis-Virus“ bezeichnet, bis der Erregernachweis Ende der 1980er-Jahre gelang. Seitdem trägt es eine eigene Bezeichnung (Bartenschlager, 2009; Choo et al., 1989).

Das Virus wird parenteral übertragen, insbesondere durch direkten Kontakt mit kontaminiertem Blut. Der intravenöse Substanzgebrauch stellt die größte Gefahrenquelle für eine Infektion dar, jedoch ist diese auch möglich durch unsachgemäße medizinische Injektionen und Infusionen oder durch besonders risikobehaftete Sexualpraktiken. In Deutschland ist HCV bei ehemaligen oder aktiven intravenösen Substanzgebrauchern hyperendemisch und stellt in Haftanstalten ein Problem dar. Co-Infektionen mit HIV werden häufig beobachtet, besonders bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM) (RKI, 2017). Der zunehmende Substanzgebrauch von Betäubungsmitteln, insbesondere von Methamphetamin, im Rahmen sexueller Handlungen spielt durch die oftmals enthemmende Wirkung der Substanzen wie auch durch ihre Applikationsart (z. B. via Injektion) eine Rolle zur Verbreitung von HIV und HCV. Die betroffenen Personengruppen sind für präventive Maßnahmen oft nur schwer zugänglich und die Kosten zur Behandlung der Infektionskrankheiten hoch (Morawetz, 2019).

Die Akutphase der viralen Infektion verläuft meist ohne spezifische klinische Symptome und bleibt in vielen Fällen gänzlich unbemerkt. Nicht immer entwickelt sich aus einer akuten eine chronische Hepatitis C – Erkrankung; bei rund 15 bis 40 % der Erkrankten heilt die Entzündung spontan aus und es bedarf keiner Behand-

lung. Im Falle einer Chronifizierung nimmt die Leberfunktion kontinuierlich ab und führ bei bis zu 20 % der Infizierten zu einer Zirrhose. Das Fortschreiten der Erkrankung hängt von vielen Faktoren ab, z. B. vom Alter bei Erstinfektion sowie vom GT des Erregers. Die HCV-bedingte Leberzirrhose kann sich zu einem Leberzellkarzinom entwickeln (RKI, 2017).

Liegt ein Nachweis für das Vorliegen einer chronischen Hepatitis C-Erkrankung vor bzw. wird der Tod durch HCV festgestellt, besteht eine namentliche Meldepflicht beim RKI.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Autoren des arznei-telegramm weisen darauf hin, dass die Dreifachkombination aus Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir hinsichtlich der Wirksamkeit keinen Vorteil gegenüber einer Zweifachkombination (ohne Voxilaprevir) ergebe und dass zwar bei bestimmten Patientengruppen eine Verkürzung der Theraiedauer möglich sei, dafür jedoch auch vermehrt Störwirkungen aufträten. Positiv beurteilt wird die Wirksamkeit bei mit NS5A-Inhibitoren vorbehandelten Patienten, bei denen sich mit der Dreifachkombination hohe Ansprechraten erzielen ließen (a-t, 2018).

Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA warnt generell vor der Anwendung von DAA, die einen Proteasehemmstoff enthalten – dies betrifft auch Arzneimittel mit dem Proteasehemmstoff Voxilaprevir. So können entsprechende Präparate bei Anwendern mit verringerter Leberfunktion (Child-Pugh B und C) zu schweren Leberschäden führen. Die Autoren des arznei-telegramm wiesen sowohl auf diese Tatsache hin als auch darauf, dass die Präparate offenbar auch bei solchen Patienten genutzt würden, die auf Grund ihrer Leberfunktion nicht mit entsprechenden Präparaten therapiert werden könnten (a-t, 2019).

Die Zulassung der neuen Fixkombination und die Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen von insgesamt vier Phase-III-Studien (POLARIS 1-4) und einer Phase-II-Studie (TRILOGY-3) (Sponsor: Gilead Sciences). Innerhalb der Studien wurde die Kombination aus Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir stets in einer Dosierung von 400 mg/100 mg/100 mg einmal täglich verabreicht. Der primäre Endpunkt der Studien war das dauerhafte virologische Ansprechen zwölf Wochen nach Einnahme der letzten Arzneimittelgabe (SVR12). In einigen der Studien galten eine Co-Infektion mit HBV oder HIV als Ausschlusskriterium.

Im Rahmen der multizentrischen, zweiarmigen, unverblindeten, randomsierten und placebokontrollierten Studie POLARIS-1 erhielten insgesamt 415 NS5A-Inhibitor-erfahrene Erwachsene mit CHC über einen Zeitraum von insgesamt zwölf

Wochen entweder die neue Dreifachkombination oder aber ein Placebo. Der primäre Endpunkt SVR12 konnte in der Verumgruppe bei 96,2% der Probanden erreicht werden (Bourlière et al., 2018).

An der multizentrischen, zweiarmigen unverblindeten Studie POLARIS-2 beteiligten sich 941 DAA-therapienaive Erwachsene ohne Ausschluss bestimmter Genotypen sowohl mit als auch ohne kompensierter Leberzirrhose. 501 Teilnehmer erhielten die neue Dreifachkombination über einen Zeitraum von acht Wochen und 440 Probanden eine Vergleichstherapie aus Sofosbuvir und Velpatasvir über einen Zeitraum von zwölf Wochen. Wurde die CHC durch HCV-GT 5 oder 6 ausgelöst, erhielten die Probanden in jedem Fall die Dreifachkombination. Den Endpunkt SVR12 erreichten signifikant weniger Probanden, die die neue Dreifachkombination eingenommen hatten (95% vs. 98%). Im Rahmen der Studie konnte die Nichtunterlegenheit der neuen Kombination nicht gezeigt werden (Jacobsen et al, 2017).

POLARIS-3 wurde multizentrisch, zweiarmig, unverblindet, 1:1-randomisiert durchgeführt und beinhaltet die Studienteilnahme von insgesamt 220 DAA-naiven Erwachsenen, die an einer CHC mit kompensierter Leberzirrhose litten, die durch HCV-GT3 ausgelöst wurde. 110 Probanden erhielten die neue Dreifachkombination über einen Zeitraum von acht Wochen und 109 Probanden eine Vergleichstherapie, die aus Sofosbuvir und Velpatasvir bestand und zwölf Wochen lang eingenommen werden musste. Der Endpunkt der Studie, SVR12, wurde in beiden Gruppen gleich oft erreicht (96%) (Jacobsen et al., 2017).

An der multizentrischen, zweiarmigen, unverblindeten Studie POLARIS-4 beteiligten sich insgesamt 333 therapieerfahrene Erwachsene, die an CHC litten und deren Erkrankung durch den GT 1, 2 oder 3 ausgelöst wurde. Lag hingegen eine Infektion durch einen der anderen GT vor, wurden diese Probanden in den Studienarm eingeschlossen, der die Dreifachkombination erhielt. Teilnehmen konnten nur Probanden ohne oder mit kompensierter Leberzirrhose. Die Vorbehandlung durfte DAA umfassen, jedoch keine NS5A-Inhibitoren. 182 Probanden erhielten die neue Dreifachkombination und 151 eine Vergleichstherapie, die aus Sofosbuvir und Velpatasvir bestand. Die Gabe der Arzneimittel erfolgte über einen Zeitraum von zwölf Wochen. Der Anteil der Probanden, der den Endpunkt SVR12 erreichte, war in dem Studienarm höher, in dem drei Wirkstoffe eingenommen worden waren (97,3% vs. 90,1%). Der Unterschied zwischen den Gruppen war signifikant (Zeuzem et al., 2016).

Die multizentrische, zweiarmige, unverblindete, 1:1-randomisierte Phase-II-Studie TRILOGY-3 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Wirkstoffkombination an insgesamt 49 DAA-therapieerfahrenen Erwachsenen, die an einer

Infektion durch HCV-GT1 litten. Die Teilnehmenden erhielten die Dreifachkombination über einen Zeitraum von zwölf Wochen. In einem der Studienarme wurde den Probanden zusätzlich Ribavirin in einer Dosierung von 1.000mg oder 1.200mg (abhängig vom KG) verabreicht. Der primäre Endpunkt SVR12 wurde häufiger in dem Studienarm erreicht, in dem kein Ribavirin verabreicht worden war (100% vs. 96%). (Lawitz et al., 2017).

Leitlinienempfehlungen

Gemäß der deutschen Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) – Infektion“ wird Personen, die an einer CHC leiden, generell eine antivirale Therapie empfohlen. Bei fortgeschrittener Fibrose bzw. Zirrhose bestehe eine hohe Therapiedringlichkeit. Interferonbasierte Therapien werden inzwischen nur noch nachrangig empfohlen. Nach Auffassung der Autoren stehe mit der Kombination aus Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir bei Einnahmedauer über 12 Wochen eine neue Standardtherapie bei Patienten mit einem Versagen auf eine erste Interferon-freie DAA-Kombinationstherapie zur Verfügung. Eine Therapieempfehlung für das neue Arzneimittel wird jedoch nicht ausgesprochen, wenn dieses therapienaiven Patienten verordnet werden soll (Sarrazin et al., 2018).

Auch gemäß Leitlinie der European Association for the Study of the Liver (EASL) sollten alle Personen, die an einer CHC leiden, antiviral behandelt werden, sofern keine Kontraindikation hierfür vorliege. Sowohl Interferon als auch Ribavirin sollten möglichst vermieden werden. Die neue Dreifachkombination wird dabei als eine von mehreren möglichen Wirkstoffkombinationen genannt, sollte jedoch nachrangig eingesetzt werden: Nur bei Infektion durch HCV-GT3 und gleichzeitig vorliegender, kompensierter Leberzirrhose kann leitliniengemäß bei therapienaiven oder -erfahrenen Patienten eine Therapie mit der Dreifachkombination erfolgen, bei Infektion durch einen anderen Genotypen des Erregers wird auf die gleiche Wirksamkeit von pangenotypischen Zweifachkombinationen verwiesen. Bei Personen, die eine HIV-Coinfektion aufweisen, sollte das Arzneimittel nur zurückhaltend und unter Beachtung eventuell auftretender Wechselwirkungen verordnet werden (EASL, 2018).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

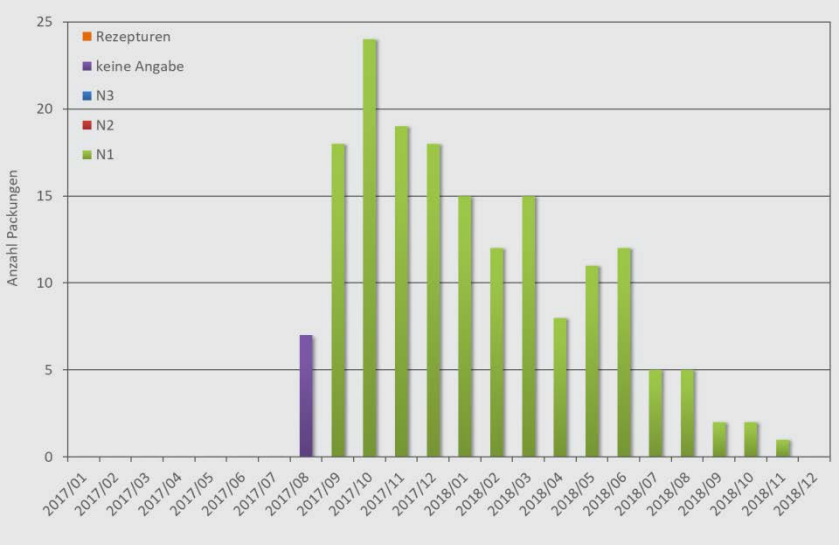
Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurde das neue Arzneimittel unter Berücksichtigung von insgesamt sechs Subgruppen bewertet. Hierbei fand besonders der konkret auslösende Genotyp des Erregers Beachtung: Fünf der sechs Subgruppen werden durch den Genoypen definiert (GT 5 und GT 6 wurden zusammengefasst), und die jeweiligen Patientengruppen konnten entweder eine kompensierte Leberzirrhose oder aber keinerlei Zirrhose aufweisen. Eine genotypunabhängige

Subgruppe bildeten die bereits mit direkt antiviral wirksamen Substanzen vorbehandelten Patienten ohne oder mit kompensierter Leberzirrhose. Grundlage für die Nutzenbewertung waren die Ergebnisse der klinischen Studien POLARIS1-4 und TRILOGY-3. Der G-BA stellte subgruppenübergreifend keinen Zusatznutzen fest. Der Ausschuss folgt mit seiner Bewertung überwiegend den Ergebnissen des IQWIG, das ebenfalls keinen Beleg für einen Zusatznutzen des neuen Präparats feststellen konnte. Lediglich für Anwender, deren Infektion durch HCV-GT3 ausgelöst wird und die an einer kompensierten Leberzirrhose leiden, sah das Institut einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen (gegenüber einer Zweifachkombination aus Sofosbuvir und Velpatasvir) sowie einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren und in seinem Ausmaß maximal geringen Zusatznutzen bei Infektion durch HCV-GT3 ohne Vorliegen einer Leberzirrhose (G-BA, 2018; IQWIG, 2017).

Versorgungsanalysen

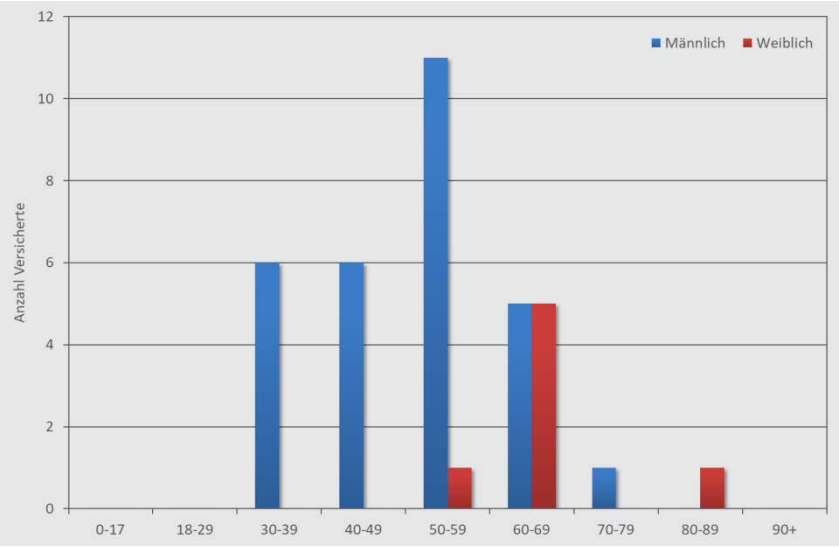
Die Verordnungszahlen für die neue Dreifachkombination sind insgesamt niedrig; monatlich wurden im betrachteten Zeitraum nur im Oktober 2017 mehr als 20 Packungen abgegeben. Die Verordnungszahlen sind insgesamt rückläufig und liegen bei nur wenigen Packungen im Monat.

Abbildung 4.28.2: Verordnete Packungen Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir je Monat nach Packungsgrößen (2017 – 2018)



Die meisten Personen, die mit dem neuen Arzneimittel behandelt werden, sind männlich. Vor allem Personen im Alter von 50 bis 59 Jahren werden mit der Dreifachkombination behandelt. Im betrachteten Zeitraum sind keine Personen unter einem Alter von 30 Jahren oder über einem Alter von 89 Jahren behandelt worden.

Abbildung 4.28.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Sofosbuvir/ Velpatasvir/Voxilaprevir nach Alter und Geschlecht (2018)



Quellen

a-t – arznei-telegramm (2018). Hepatitis C: Kürzere Therapie mit neuen Wirkstoffkombinationen? (Langversion). Langversion zu a-t 2018; 49: 14.

a-t – arznei-telegramm (2019). Leberschäden unter neueren Hepatitis-C-Kombipräparaten. a-t 2019; 50: 9.

Bartenschlager R (2009): Hepatitis C - Virus. Grundlagen. In: Doerr HW/Gerlich WH (Hg.): Medizinische Virologie. Stuttgart. S. 402–424.

Bourlière M, Gordon SC, Schiff ER, Tran TT, Ravendhran N, Landis CS, Hyland RH, Stamm LM, Zhang J, Dvory-Sobol H, Subramanian GM, Brainard DM, McHutchison JG, Serfaty L, Thompson AJ, Sepe TE, Curry MP, Reddy KR, Manns MP (2018): Deferred treatment with sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir for patients with chronic hepatitis C virus who were previously treated with an NS5A inhibitor: an open-label substudy of POLARIS-1. In: The lancet. Gastroenterology & hepatology 3 (8), S. 559–565. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30118-3.

Choo Q, Kuo G, Weiner A et al. (1989): Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 244(4902): 359–362. doi: 10.1126/science.2523562.

EASL – Europäische Vereinigung für Leberforschung ist eine europäische Berufsvereinigung für Lebererkrankungen (2018): EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. In: Journal of hepatology 69 (2), S. 461–511. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.

Fachinformation Vosevi® 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten. https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021687, letzter Zugriff: 31.03.2020

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018): Neue Arzneimittel 2017 - In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg

G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): 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 – Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir.

IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017): A17-35. Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (chronische Hepatitis C) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2044/2017-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sofosbuvir-Velpatasvir-Voxilaprevir_D-300.pdf, letzter Zugriff: 31.03.2020.

Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, Borgia SM, Shafran SD, Workowski KA, Pearlman B, Hyland RH, Stamm LM, Svarovskaia E, Dvory-Sobol H, Zhu Y, Subramanian GM, Brainard DM, McHutchison JG, Bräu N, Berg T, Agarwal K, Bhandari BR, Davis M, Feld JJ, Dore GJ, Stedman CM, Thompson AJ, Asselah T, Roberts SK, Foster, GR (2017): Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. In: Gastroenterology 153 (1), S. 113–122. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.03.047.

Lawitz E, Poordad F, Wells J, Hyland RH, Yang Y, Dvory-Sobol H, Stamm LM, Brainard DM, McHutchison JG, Landaverde C, Gutierrez J (2017): Sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir with or without ribavirin in direct-acting antiviral-experienced patients with genotype 1 hepatitis C virus. In: Hepatology (Baltimore, Md.) 65 (6), S. 1803–1809. DOI: 10.1002/hep.29130.

Morawetz AS (2019): Behandlungsmöglichkeiten chronischer Viruserkrankungen und ihre Auswirkungen auf das öffentliche Gesundheitssystem. https://elib.suub.uni-bremen.de/edocs/00107737-1.pdf, letzter Zugriff: 31.03.2020

Prescrire Int. (2019): Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir (Vosevi) in chronic hepatitis c. Prescrire Int. 28(203), 89

PZ – Pharmazeutische Zeitung (2017): Voxilaprevir|Vosevi®|83|2017 https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/voxilaprevirvosevir832017/, letzter Zugriff: 31.03.2020.

RKI – Robert-Koch-Institut (2017): Epidemiologisches Bulletin Nr.30. Hepatitis C im Jahr 2016. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/30_17.pdf Letzter Zugriff: 31.03.2020.

Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H, Spengler U, Timm J, Wedemeyer H, Wirth S, Zeuzem S (2018): S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion“. In: Zeitschrift fur Gastroenterologie 56 (7), S. 756–838. DOI: 10.1055/a-0599-1320.

Zeuzem S, Flamm SL, Tong M, Vierling JM, Pianko S, Buggisch P, de Lédinghen V, Hyland RH, Wu X, Huang KC, Svarovskaia EV, Stamm LM, Brainard DM, Subramanian GM, McHutchison JG, Verna EC, Bansal MB, CS, Strasser SI, Cooper CL, Kowdley K (2016): A Randomized, Controlled, Phase 3 Trial of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir or Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in Direct-Acting Antiviral-Experienced Patients With Genotype 1-6 HCV Infection: The POLARIS-4 Study. Online verfügbar unter http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD_18.htm, letzter Zugriff: 15.03.2020.

4.29 Tivozanib

Handelsname: Fotivda®	**Pharmazeutischer Unternehmer:**
Indikation: Fortgeschrittenes Nierenzell-CA	**EUSA Pharma**
ATC-Code: L01XE34	**Markteinführung: November 2017**
Darreichungsform: Kapseln	**DDD: 1 mg** ▼

Bewertung

Tivozanib (Handelsname: Fotivda®) wurde seitens der EC am 24.08.2017 (EMA, 2020) nach Empfehlung des CHMP der EMA basierend auf einem Mehrheitsvotum bei sechs Gegenstimmen in der EU zentral zugelassen. Eine *Orphan-Designation* aus 2010 wurde im April 2017 zurückgenommen (CHMP, 2017).

Das Anwendungsgebiet von Tivozanib umfasst die Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK bzw. *Renal Cell Carcinoma,* RCC) und die Zweitlinientherapie mit Progression unter Zytokintherapie ohne vorherige Gabe eines *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor* (VEGFR)- oder *mammalian Target of Rapamycin*(mTOR)-Signalweginhibitors. Der Markteintritt erfolgte mit Aufnahme in die Lauer-Taxe zum 01.11.2017, wobei bereits zum 01.12.2017 die Präparate unter neuer Pharmazentralnummer gelistet wurden (Lauer-Taxe, 2020).

Mit Tivozanib kam der siebte Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) nach Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Lenvatinib bzw. Cabozantinib zur Therapie des NZK auf den Markt (EMA, 2020; Onkopedia, 2020). Im Vergleich zu den bereits verfügbaren TKIs weist Tivozanib eine niedrigere halbmaximale inhibitorische Konzentration, IC_{50} (0,16 bis 0,24 nmol/l) der VEGF-Rezeptoren 1, 2 und 3 sowie eine längere Halbwertzeit (4,5 bis 5,1 Tage) auf. Durch Blockade der VEGFR verlangsamt sich das Wachstum solider Tumore, da diese ab einer bestimmten Größe die Versorgung mit neuen Blutgefäßen benötigen. Obgleich mehrfach Zulassungen bei der FDA in den Jahren 2012 sowie 2019 beantragt wurden, lag bis Redaktionsschluss des Innovationsreports im Mai 2020 keine Zulassung der FDA vor (Drugs.com, 2020). Als VEGFR-Inhibitor ist für Tivozanib eine Anwendung bei einer Vielzahl von Tumoren denkbar. Studien zur Therapie von Brust-, Eierstock-, Eileiter-, Kolorektal-, Gastrointestinal-, Leber-, nicht-kleinzelligem Lungen- (NSCLC) oder Bauchfellkrebs wurden durchgeführt (Kim, 2017).

Tivozanib liegt als Hartkapsel in den Wirkstärken 1.340 µg bzw. 890 µg vor. Ein Therapiezyklus besteht aus vier Wochen. Auf 21 Tage mit einmal täglicher Gabe von 1.340 µg folgt eine siebentägige Einnahmepause. Bis Krankheitsprogression oder nicht akzeptable Toxizität auftritt, kann eine Therapie mit Tivozanib fortge-

führt werden. Beim Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) vom Grad 3 nach *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) kann die tägliche Dosis auf 890 µg reduziert oder bei UE von CTCAE-Grad 4 die Therapie pausiert werden. Im Tierversuch zeigte Tivozanib teratogene, embryo- und fetotoxische Eigenschaften, sodass während der Therapie und bis einen Monat danach eine Barriere-Methode zur Empfängnisverhütung empfohlen wird. Interaktionen über CYP3A4, mögliche QT-Zeitverlängerung, eine Bindung zu über 99 % an Plasmaeiweiße sowie die Interaktion mit Johanniskraut sind unter einer Therapie mit Tivozanib zu beachten (EMA, 2017).

Die Zulassung von Tivozanib in Europa beruht auf der offenen, multizentrischen, 1:1-randomisierten Phase-III-Studie TIVO-1 bzw. AV-951-09-301 (Sponsor: AVEO Pharmaceuticals, Inc., NCT01030783). Verglichen wurde die einmal tägliche Gabe von 1,5 mg Tivozanibhydrochlorid (Synonym AV951) im Zyklus 21/7 bis zur Krankheitsprogression (n = 260) gegenüber kontinuierlicher, zweimal täglicher Einnahme von 400 mg Sorafenib (n = 257) an Patienten mit klarzelligem Nierenkrebs nach operativer Entfernung des Primärtumors bei Rückfall bzw. Metastasierung des NZK (ClinicalTrials.gov, 2019). Ausgeschlossen waren Patienten mit VEGFR- oder mTOR-Inhibitoren in der Vortherapie, koronarer Herzerkrankung, thromboembolischen Risiken, mit Allgemeinzustand nach ECOG-PS >1 sowie nach zweiter Protokolländerung Patienten mit ZNS-Metastasen, außer mit vorbehandelten bzw. stabilen. Im primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) der mittels verblindeter, zentraler radiologischer Auswertung nach RECIST-Kriterien operationalisiert wurde, konnte statistisch signifikant ein Vorteil für Tivozanib mit 11,9 (9,3 bis 14,7) vs. 9,1 (7,3 bis 9,5) Monaten unter Sorafenib (95 % KI [0,639; 0,993], p = 0,042) gezeigt werden. Unter der Vergleichstherapie Sorafenib ergab sich ein längeres Gesamtüberleben (OS) der Patienten von 30,8 (28,4 bis 33,3) vs. 28,2 (22,5 bis 33,0) Monaten unter Tivozanb (HR: 1,245, 95 % KI [0,954; 1,624], p = 0,105) (Motzer et al. 2013a). Begründet wird der Unterschied zwischen PFS und OS damit, dass nach Progession des NZK ein Wechsel, d. h. ein *crossover* von der Vergleichstherapie Sorafenib in den Tivozanib-Arm (n = 161 entsprechend 62 % des Sorafenib-Arms) der Verlängerungsstudie (Sponsor: AVEO Pharmaceuticals, Inc.; NCT01076010) möglich war. Zudem befanden sich zu Studienbeginn 54 % im Sorafenib-Arm vs. 45 % im Tivozanib-Arm im ECOG-PS 0 und es erhielten 63 % mit Vergleichstherapie vs. 13 % unter Tivozanib eine weitere zielgerichtete Therapielinie gegen NZK, was eine Imbalance der Studien-Arme darstellt. Dies fällt besonders bei den Studienzentren in Zentral-/ Osteuropa (190 Patienten aus Russland, 101 Patienten aus der Ukraine entsprechend 56 % der 517 Studienteilnehmer, EPAR Seite 64 (CHMP, 2017)) sowie in der Darstellung des OS im Kaplan-Meier-Plot mit sich kreuzenden Kurven zum Monat fünf auf (Motzer et al., 2013b).

Im Tivozanib-Arm traten mehr Todesfälle als im Sorafenib-Arm auf (10,8 % vs. 5,8 %), zumeist bedingt in Folge von Krankheitsprogression (3,5 % vs. 0,8 %), ebenso mehr schwerwiegende unerwünschte Effekte, *serious adverse events*, SAE unter Verum 28,6 % vs. 21,8 %. Als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse werden Bluthochdruck (47,5 % vs. 37,4 %), arterielle (4,6 % vs. 3,1 %) bzw. venöse Thrombosen (2,3 % vs. 0,8 %), Haemorrhagie (12,7 % vs. 7,0 %) bzw. Hypothyreose (5,4 % vs. 2,3 %) vermehrt unter Tivozanib berichtet (CHMP, 2017). Häufig (≥ 5 % in jeder Gruppe) dokumentiert wurden insgesamt weniger AEs unter Tivozanib (67,6 % vs. 83,3 %), insbesondere weniger Diarrhö (18,1 % vs. 27,6 %), weniger Hand-Fuß-Syndrom (13,1 % vs. 53,3 %) sowie weniger Alopezie (2,3 % vs. 20,6 %) (Eisen et al., 2012).

Weitere sekundäre Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität (HRQoL) wurden mittels der Fragebögen *Functional Assessment of Cancer Therapie* (FACT-G), *FACT-Kidney Symptom Index- Disease Related Symptoms* (FKSI-DRS)-Score bzw. *European Quality of Life-5-Dimensions* (EQ-5D) erhoben. Rücklaufquoten über 70 % sind zur aussagekräftigen Auswertung notwendig. Diese Daten liegen nur für eine Studiendauer von zwölf Monaten vor, hierbei zeigte sich zumeist kein statistisch signifikanter Unterschied klinisch relevanten Ausmaßes (Cella et al., 2013; CHMP, 2017).

Eine weitere offene, 1:1-randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III Studie TIVO-3 (Sponsor: AVEO Pharmaceuticals, Inc.; NCT02627963) untersuchte die Gabe von 1,5 mg Tivozanib vs. 2x 400 mg Sorafenib an 350 Patienten mit therapieresistentem, fortgeschrittenem klarzelligem NZK in dritter oder vierter Linie. Die Studienteilnehmer mussten zuvor zwei bis drei Therapielinien erhalten haben, hiervon mindestens eine mit VEGFR TKI sowie ECOG-PS 0 oder 1 aufweisen. Die Stratifizierung sah die Art der Vortherapie (TKI-PD1; TKI-TKI bzw. TKI-andere) und den *International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC)-Prognose-Score, d. h. IMDC-Score (fav, int bzw. poor) vor. Die Therapie wurde bis Progression des NZK oder Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt. Im primären Endpunkt (PFS), der mittels verblindeter zentraler radiologischer Begutachtung nach RECIST-Kriterien operationalisiert wurde, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tivozanib mit 5,6 (5,29 bis 7,33) vs. 3,9 (3,71 bis 5,55) Monaten unter Sorafenib, d. h. median 1,5 Monate (HR 0,73, 95 % KI [0,56; 0,94], p = 0,0165). Als sekundäre Endpunkte wurden die Ansprechrate (ORR) mit 17,7 % vs. 8,0 % unter Sorafenib (p=0,02) sowie die Dauer des Ansprechens (DOR) NA (12,9 bis NA) vs. 5,7 (5,6 bis NA) erhoben. Als weiterer sekundärer Endpunkt wurde das OS geprüft. Zum 15.08.20219 lebten Studienteilnehmer unter Tivozanib median 16,4 (13,4 bis 21,9) vs. 19,6 (14,9 bis 24,2) Monate unter Sorafenib (HR 0,99, 95 % KI [0,76; 1,29], p = 0,95), d. h. unter Vergleichstherapie Sorafenib lebten die Studienteilnehmer medi-

an 3,2 Monate länger. Daten zur HRQoL wurden zu TIVO-3 nicht publiziert. Das Nebenwirkungsprofil war zu TIVO-1 vergleichbar, d. h. unter Tivozanib vs. Sorafenib trat vermehrt Bluthochdruck 36 % vs. 25 %, hierunter 20 % vs. 14 % mit Schweregrad 3/4, Fatigue 29 % vs. 19 %, Dysphonie mit 24 % vs. 8 % auf. Unter Sorafenib vs. Tivozanib wurden häufiger Diarrhö 50 % vs. 33 % sowie Hautausschlag 24 % vs. 4 % berichtet (Pal et al., 2019; Rini et al., 2020; Porta et al., 2019; ClinicalTrials.gov, 2015).

Der Ausschuss der EMA zur Pharmakovigilanz beriet in mehreren Sitzungen über Risikosignale für das Auftreten von Aortenaneurysmen bzw. -dissektionen unter einer Therapie mit VEGFR-Inhibitoren (BfArM & PEI, 2019; PRAC, 2019).

Eine Expertengruppe des NICE kommt bei der Bewertung von Tivozanib zum Ergebnis, es liege keine Evidenz für eine höhere Effektivität von Tivozanib im Vergleich zu den im britischen Gesundheitswesen NHS üblichen Wirkstoffen Pazopanib oder Sunitinib im Hinblick auf PFS, OS oder UE vor. Weiterhin sei Tivozanib kostengünstiger, jedoch im Vergleich einer Netzwerk-Metaanalyse vs. Pazopanib/ Sunitinib auch weniger wirksam. Im Ergebnis schlägt die *Evidence Review Group* (ERG) Tivozanib für Patienten vor, die Pazopanib oder Sunitinib nicht erhalten können, solange der pU Preisnachlässe gewährt (NICE, 2018).

In seinem Beschluss vom 19.04.2018 zur Nutzenbewertung von Tivozanib nach § 35a SGB V stellte der G-BA fest, dass in den drei Subgruppen, A „Erstlinientherapie von Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center,* MSKCC-Score 0-2)“ mit zVT Pazopanib, Sunitinib oder Bevacizumab plus Interferon alfa2a, B „Erstlinientherapie von Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score ≥ 3)“ mit zVT Temsirolimus bzw. C „Krankheitsprogression nach einer vorherigen Zytokin-Therapie, wenn noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurde“ mit zVT Axitinib oder Sorafenib je ein **Zusatznutzen nicht belegt** sei (G-BA, 2018a).

Der G-BA begründet dies wie folgt: In Subgruppe A legte der pU einen indirekten Vergleich von Tivozanib mittels Brückenkomparator Sorafenib zu Sunitinib, basierend auf den Studien TIVO-1 und SWITCH (Sponsor: iOMEDICO AG, NCT00732914), vor, welcher nur Aussagen zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen ermöglicht. Zudem erfolgte in SWITCH eine Sequenztherapie von Sorafenib und Sunitinib, sodass im Ergebnis seitens des pU keine geeigneten Daten vorgelegt wurden. Für Subgruppe B wurden vom pU keine Daten zur Bewertung eingereicht. Für Subgruppe C legte der pU Daten einer Teilpopulation (n = 154) der Zulassungsstudie TIVO-1 (n = 517) vor. Hierzu merkt der G-BA kritisch an, dass in Folge des *crossover* Designs von TIVO-1 ein Drittel unter Verum, jedoch rund zwei Drittel unter Vergleichstherapie eine Folgetherapie erhielten. Weiterhin durften die relevanten

Patientengruppen mit Fernmetastasen, ECOG ≥ 2 oder Begleiterkrankungen, wie kardiovaskuläre, thromboembolische oder vaskuläre, nicht an TIVO-1 teilnehmen. Mit Ausnahme des Endpunktes PFS kommt der G-BA zum Ergebnis, dass, anhand der vom pU vorgelegten Daten zur Gesamtmortalität, zum Gesundheitszustand, der Symptomatik, der Lebensqualität und den Nebenwirkungen, weder nachteilige noch vorteilhafte Effekte für Tivozanib vs. Sorafenib gezeigt werden konnten. Hieraus ergibt sich, dass ein **ZN** für die Subgruppe C **nicht belegt** wurde (G-BA, 2018b).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
siebter VEGFR-Hemmer	G-BA Beschluss: **kein ZN belegt**, seit 2012/2019 keine FDA-Zulassung erhalten.	günstiger als zVT, in Folge des 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.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Umstrittenes Therapieprinzip	–	–	Analogpräparat

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Tivozanib	**1x tgl. 10 mg**	**274**	**51.940,61 €**
Vergleichstherapie			
a) Erstlinientherapie von Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0-2)			
Sunitinib	2x tgl. 125 mg 28/42d/Zyklus	252	60.598,19 €
Pazopanib	1x tgl. 5 – 10 mg	365	57.678,88 €
Kombination von:			104.207,35 €
Bevacizumab	10 mg/ kg KG alle 14d	26	87.872,72 €
Interferon alfa-2a	9 Mio. I.E. 3x wöch.	156	16.397,63 €
b) Erstlinientherapie von Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score ≥3)			
Temsirolimus	25 mg 1x wö	52	61.508,72 €

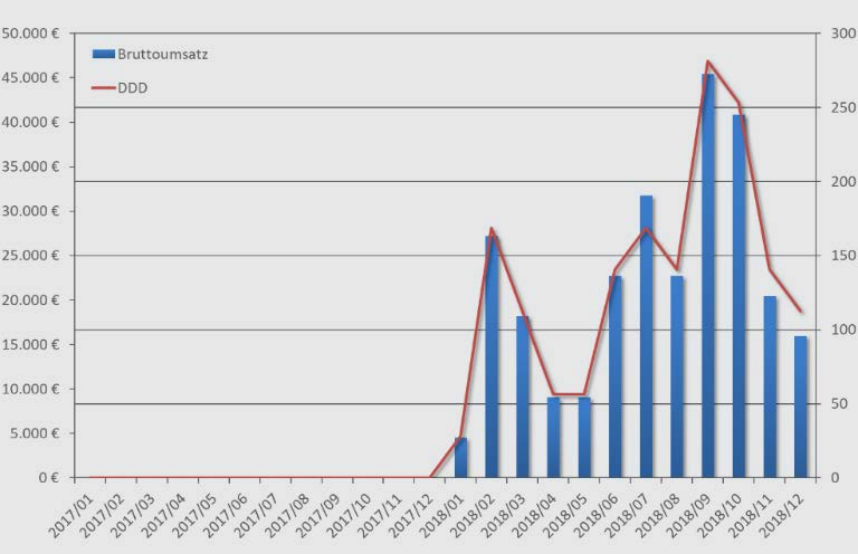
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
c) Patienten mit Krankheitsprogression nach Vortherapie mit Zytokin ohne VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren			
Sorafenib	2x tgl. 400 mg	365	63.541,03 €
Axitinib	2x tgl. 5 mg	365	46.891,29 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020.

Versorgungsanalysen

Im Januar 2018 wurde eine Packung Tivozanib mit 28 DDD zu 4.537,86 € abgerechnet, im Februar waren es bereits sechs Packungen zu 27.227,16 €. Im September 2018 liegt das Maximum des Auswertungszeitraumes mit zehn Packungen bzw. 280 DDD zu 45.378,60 € vor. Der Erstattungsbetrag mit einem Preisnachlass von 12 % auf den Apothekenverkaufspreis zum 15.11.2018 wird ab Abrechnungsmonat November 2018 deutlich sichtbar. Im Dezember 2018 wurden vier Packungen mit 112 DDD zu 15.923,16 € abgerechnet.

Abbildung 4.29.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Tivozanib nach Monaten (2017 – 2018)



Wirkstoff und Pharmakologie

Tivozanib hemmt die VEGFR 1, 2 und 3 wodurch die Angiogenese sowie die Gefäßpermeabilität im Tumorgewebe und letztendlich das Tumorwachstum verlangsamt werden. Im Vergleich zu den bereits verfügbaren Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) weist Tivozanib eine niedrigere halbmaximale inhibitorische Konzentration, IC_{50} (0,16 bis 0,24 nmol/l) der VEGFR 1, 2 und 3 sowie eine längere Halbwertzeit (4,5 bis 5,1 Tage) auf, sodass ein Therapiezyklus mit 21 Tagen Einnahme und 7 Tagen Pause ermöglicht wird. Die Bindung des Wirkstoffes von über 99 % an Plasmaeiweiße, d.h. vorwiegend an Albumin, ist im Rahmen der Therapie zu beachten. In-vitro-Studien lassen auf eine Hemmung von BCRP durch Tizovanib im Darm schließen. Sowohl CYP3A4 als auch CYP1A1 können den Wirkstoff metabolisieren. Nach einer Einzelgabe ^{14}C markierten Tivozanibs wurden 12 % der Radioaktivität bei renalen Metaboliten sowie 79 % in den Fäzes nachgewiesen. Studien zur Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion, d.h. Child-Pugh-Klassen B bzw. C, führten zur Empfehlung, das Dosierungsintervall von 24 auf 48 Stunden je Einzelgabe zu verlängern. Johanniskraut muss 14 Tage vor Therapiebeginn mit Tivozanib abgesetzt werden. Auf Hypertonie, arterielle und venöse Thromboembolische Ereignisse, Herzinsuffizienz, Hypothyreose, Wundheilungsstörungen sowie QT-Zeitverlängerung ist unter einer Therapie mit Tivozanib besonders zu achten. Als VEGFR-Hemmer zeigt Tivozanib fertilitätsreduzierende Eigenschaften sowie Teratogenität, Embryotoxizität als auch Fetotoxizität, was zur Empfehlung des Gebrauches physikalischer Barriermethoden zur Kontrazeption bis einen Monat nach Therapieende führt (EMA, 2017).

Zulassung und Präparat

Mit Tivozanib (Handelsname: Fotivda®) kam der siebte Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) nach Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Lenvatinib sowie Cabozantinib am 1.11.2017 auf den Markt (EMA, 2020; onkopedia, 2020; Lauer-Fischer, 2020). Seitens der EC erfolgte am 24.08.2017 nach Empfehlung des CHMP der EMA basierend auf einem Mehrheitsvotum bei sechs Gegenstimmen die zentrale EU-Zulassung. Eine *Orphan Designation* aus 2010 wurde im April 2017 zurückgenommen (CHMP, 2017; EMA, 2020).

Das Anwendungsgebiet von Tivozanib umfasst die Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) und die Zweitlinientherapie mit Progression unter Zytokintherapie ohne vorherige Gabe eines VEGFR- oder *mammalian Target of Rapamycin* (mTOR)-Signalweginhibitors. Die Aufnahme in die Lauer-Taxe erfolgte zum 01.11.2017, wobei bereits zum 01.12.2017 die Präparate unter neuer Pharmazentralnummer gelistet wurden (Lauer-Fischer, 2020).

Obgleich mehrfach Zulassungen bei der FDA in den Jahren 2012 sowie 2019 beantragt wurden, lag bis Redaktionsschluß des Innovationsreports im Mai 2020 keine Zulassung der FDA vor (Drugs.com, 2020). Als VEGFR-Inhibitor ist für Tivozanib eine Anwendung bei einer Vielzahl von Tumoren denkbar. Studien zur Therapie von Brust-, Eierstock-, Eileiter-, Kolorektal-, Gastrointestinal-, Leber-, nichtkleinzelligem Lungen- (NSCLC) oder Bauchfellkrebs wurden durchgeführt (Kim, 2017).

Informationen zum Indikationsgebiet

Vom Epithel der Nierentubuli ausgehende bösartige Neubildungen der Niere, sogenannte Hypernephrome, entsprechen rund 2 bis 3 % aller malignen Tumore. Der Häufigkeitsgipfel der Erkrankungen liegt zwischen dem sechsten und siebten Lebensjahrzehnt. Als Risikofaktoren der Erkrankung gelten arterielle Hypertonie, Niereninsuffizienz mit langfristiger Dialysepflichtigkeit, Nierensteine, eine Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus sowie durch Arbeitsschutz sowie durch Änderung des Lebensstils vermeidbare Faktoren wie Exposition gegenüber Asbest, ionisierender Strahlung, Kadmium, Trichlorethylen bzw. Adipositas, Analgetikaabusus (Paracetamol oder NSAR) oder Nikotinabusus. Einen kleinen Anteil (5-8 %) bedingen hereditäre Formen, d.h. das Von-Hippel-Lindau-Syndrom, Tuberöse Sklerose oder hereditäre Zystennieren. Histologisch liegen in 95 % der Fälle Adenokarzinome vor, hierbei dominiert das klarzellige Nierenzellkarzinom mit wiederum 70-75 %. Im Ultraschall werden ca. 60 % der NZK als Zufallsbefund entdeckt, wobei Hämaturie, Flankenschmerz, Gewichtsverlust sowie Anämie als Symptome des NZK erst in späteren Stadien auftreten. Somit liegen bei 30 % der Erstdiagnosen des NZK bereits Fernmetastasen vor, welche Lunge, Mediastinum, Leber, Knochen sowie ZNS betreffen (Wecker & Waller, 2017).

An Nierenzellkarzinom (NZK), welches nach ICD-10 mit C64 kodiert wird, erkrankten 5.360 Frauen sowie 9.280 Männer im Jahr 2016 neu. Hieraus ergibt sich nach Berechnung des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) eine je 100.000 Personen altersstandardisierte Erkrankungsrate von 7,5 für Frauen sowie 15,7 für Männer (Europastandard). Im gleichen Jahr verstarben 2.074 Frauen sowie 3.280 Männer an NZK, d.h. die standardisierte Sterberate lag für Frauen bei 2,1 vs. 4,9 bei Männern. Die 5-Jahres-Prävalenz liegt bei 21.900 für Frauen bzw. 37.900 für Männer bzw. 10-Jahres-Prävalenz bei 39.900 vs. 66.600. Als relative 5-Jahres-Überlebenrate berichtet das ZfKD 77 % für Frauen sowie 76 % für Männer bzw. als 10-Jahres-Überlebensrate 70 % vs. 69 %. Grund hierfür sei laut ZfKD eine frühe Diagnose, d.h. in UICC Stadien I/II (RKI & ZfKD, 2019).

Liegt ein metastasiertes Krankheitsstadium vor, so treten nur zu 0,3 % Spontanremissionen auf, bei spontanem Verlauf liegt die 1-Jahre-Überlebensrate bei 25 %,

die 3-Jahres-Überlebenrate bei 4 % und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 2 %. Bei Standardtherapie liegt die Fünfjahresüberlebensrate bei Tumorstatus T1 bzw. T2 bei 80 %, in T3 bei 60 % sowie in T3b-c bei 50 %. Zur Abschätzung der Prognose liegen drei Scores vor, mit jeweils drei Risikostufen (niedrig, mittel bzw. hoch). Im Einzelnen sind dies der *Glasgow Prognostic Score*, das *Metastatic Renal Carcinoma Comprehensive Prognostic System* (MRCCPS) sowie der *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC)/ Motzer-Score) (Wecker &Waller, 2017).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung von Tivozanib in Europa beruht auf der offenen, multizentrischen, 1:1-randomisierten Phase-III-Studie TIVO-1 bzw. AV-951-09-301 (Sponsor: AVEO *Pharmaceuticals, Inc.*, NCT01030783). Verglichen wurde die einmal tägliche Gabe von 1,5 mg Tivozanibhydrochlorid (Synonym AV951) im Zyklus 21/7 bis zur Krankheitsprogression (n=260) gegenüber kontinuierlicher, zweimal täglicher Einnahme von 400 mg Sorafenib (n=257) an Patienten mit klarzelligem Nierenkrebs nach operativer Entfernung des Primärtumors bei Rückfall bzw. Metastasierung des NZK (ClinicalTrials.gov, 2019). Ausgeschlossen waren Patienten mit VEGFR- oder mTOR-Inhibitoren in der Vortherapie, koronarer Herzerkrankung, thromboembolischen Risiken, mit Allgemeinzustand nach ECOG-PS > 1 sowie nach zweiter Protokolländerung Patienten mit ZNS-Metastasen, außer vorbehandelten bzw. stabilen. Im primären Endpunkt progressionsfreies Überleben, *progression free survival* (PFS), der mittels verblindeter, zentraler radiologischer Auswertung nach RECIST-Kriterien operationalisiert wurde, konnte statistisch signifikant ein Vorteil für Tivozanib mit 11,9 (9,3 bis 14,7) vs. 9,1 (7,3 bis 9,5) Monaten unter Sorafenib [95 % KI: 0,639 bis 0,993; p=0,042] gezeigt werden. Unter der Vergleichstherapie Sorafenib ergab sich ein längeres Gesamtüberleben, *overall survival*, (OS) der Patienten von 30,8 (28,4 bis 33,3) vs. 28,2 (22,5 bis 33,0) Monaten unter Tivozanib [HR: 1,245; 95 % KI: 0,954 bis 1,624; p=0,105] (Motzer et al., 2013a). Begründet wird der Unterschied zwischen PFS und OS damit, dass nach Progression ein Wechsel (*cross-over)* von der Vergleichstherapie Sorafenib in den Tivozanib-Arm (n=161 entsprechend 62% des Sorafenib-Arms) der Verlängerungsstudie (Sponsor: AVEO Pharmaceuticals, Inc.; NCT01076010) möglich war. Zudem befanden sich zu Studienbeginn 54% im Sorafenib-Arm vs. 45% im Tivozanib-Arm im ECOG-PS 0 und es erhielten 63% mit Vergleichstherapie vs. 13% unter Tivozanib eine weitere zielgerichtete Therapielinie gegen NZK, was eine Imbalance der Studien-Arme darstellt. Dies fällt besonders bei den Studienzentren in Zentral-/ Osteuropa (190 Patienten aus Russland, 101 Patienten aus der Ukraine entsprechend 56% der 517 Studienteilnehmer, EPAR Seite 64 (CHMP 2017)) sowie in der Darstellung des OS im Kaplan-Meier-Plot mit sich kreuzenden Kurven zum Monat fünf auf (Motzer et al., 2013b).

Im Tivozanib-Arm traten mehr Todesfälle als im Sorafenib-Arm auf (10,8 % vs. 5,8 %), zumeist bedingt in Folge Krankheitsprogression (3,5 % vs. 0,8 %), desgleichen mehr schwerwiegende unerwünschte Effekte, *serious adverse events*, SAE unter Verum 28,6 % vs. 21,8 %. Als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, *adverse events of special interest*, (AESI) werden Bluthochdruck (47,5 % vs. 37,4 %), arterielle (4,6 % vs. 3,1 %) bzw. venöse Thrombosen (2,3 % vs 0,8 %), Haemorrhagie (12,7 % vs. 7,0 %), Hypothyreose (5,4 % vs. 2,3 %) vermehrt unter Tivozanib berichtet (CHMP, 2017). Häufig (≥ 5 % in jeder Gruppe) dokumentiert wurden insgesamt weniger AEs unter Tivozanib (67,6 % vs. 83,3 %), insbesondere weniger Diarrhö (18,1% vs. 27,6%), weniger Hand-Fuß-Syndrom (13,1 % vs. 53,3 %) sowie weniger Alopezie (2,3 % vs. 20,6 %) (Eisen et al., 2012).

Weitere sekundäre Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität, *health related quality of life*, (HRQoL), wurden mittels der Fragebögen *Functional Assessment of Cancer Therapy*, FACT-G, *FACT-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*, FKSI-DRS-Score bzw. *European Quality of Life-5-Dimensions* (EQ-5D) erhoben. Rücklaufquoten über 70 % sind zur aussagekräftigen Auswertung notwendig, diese Daten liegen nur für eine Studiendauer von zwölf Monaten vor, hierbei zeigte sich zumeist kein statistisch signifikanter Unterschied klinisch relevanten Ausmaßes (Cella et al., 2013; CHMP, 2017).

Eine weitere offene, 1:1-randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III Studie TIVO-3 (Sponsor: AVEO Pharmaceuticals, Inc.; NCT02627963) untersuchte die Gabe von 1,5 mg Tivozanib vs. 2x400 mg Sorafenib an 350 Patienten mit therapieresistentem, fortgeschrittenem klarzelligen NZK in dritter oder vierter Linie. Die Studienteilnehmer mussten zuvor zwei bis drei Therapielinien erhalten haben, hiervon mindestens eine mit VEGFR TKI sowie ECOG-PS 0 oder 1 aufweisen. Die Stratifizierung sah die Art der Vortherapie (TKI-PD1; TKI-TKI bzw. TKI-andere) und den *International Metastatic RCC Database Consortium*, IMDC-Prognose-Score (günstig, *favourable* - Fav, intermediär, *intermediate* Int oder ungünstig, *Poor*) vor. Die Therapie wurde bis Progression des NZK oder Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt. Im primären Endpunkt (PFS), der mittels verblindeter zentraler radiologischer Begutachtung nach RECIST-Kriterien operationalisiert wurde, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tivozanib mit 5,6 (5,29 bis 7,33) vs. 3,9 (3,71 bis 5,55) Monaten unter Sorafenib, d.h. median 1,5 Monate [HR: 0,73; 95 % KI: 0,56, 0,94; P=0,0165]. Als sekundäre Endpunkte wurden die Ansprechrate *objective response rate* (ORR) mit 17,7 % vs. 8,0 % unter Sorafenib (p=0,02) sowie die Dauer des Ansprechens, *duration of response*, (DOR) NA (12,9 bis NA) vs. 5,7 (5,6 bis NA) erhoben. Als weiterer sekundärer Endpunkt wurde das OS geprüft. Zum 15.08.20219 lebten Studienteilnehmer unter Tivozanib median 16,4 (13,4 bis 21,9) vs. 19,6 (14,9 bis 24,2) Monate unter Sorafenib [HR: 0,99; 95 % KI:0,76 bis 1,29;

p=0,95], d.h. unter Vergleichstherapie Sorafenib lebten die Studienteilnehmer median 3,2 Monate länger. Daten zur HRQoL wurden zu TIVO-3 nicht publiziert. Das Nebenwirkungsprofil war zu TIVO-1 vergleichbar, d.h. unter Tivozanib vs. Sorafenib trat vermehrt Bluthochdruck 36 % vs. 25 %, hierunter 20 % vs. 14 % mit Schweregrad 3/4, Fatigue 29 % vs. 19 %, Dysphonie mit 24 % vs. 8 % auf. Unter Sorafenib vs Tivozanib wurden häufiger Diarrhö 50 % vs. 33 % sowie Hautausschlag 24 % vs. 4 % berichtet (Pal et al., 2019; Rini et al., 2020; Porta et al., 2019; ClinicalTrials.gov, 2015).

Der Ausschuss der EMA zur Pharmakovigilanz, PRAC, beriet in mehreren Sitzungen über Risikosignale für das Auftreten von Aortenaneurysmen bzw. -dissektionen unter einer Therapie mit VEGFR-Inhibitoren (BfArM & PEI, 2019; PRAC, 2019).

Eine Expertengruppe des NICE kommt bei der Bewertung von Tivozanib zum Ergebnis, es liege keine Evidenz für eine höhere Effektivität von Tivozanib im Vergleich zu den im britischen Gesundheitswesen NHS üblichen Wirkstoffen Pazopanib oder Sunitinib im Hinblick auf PFS, OS oder UE vor. Weiterhin sei Tivozanib kostengünstiger, jedoch im Vergleich einer Netzwerk-Metaanalyse vs. Pazopanib/ Sunitinib auch weniger wirksam. Im Ergebnis schlägt die *Evidence Review Group* (ERG) Tivozanib zur Therapie von Patienten vor, die Pazopanib oder Sunitinib nicht erhalten können, solange der pU Preisnachlässe gewährt (NICE, 2018).

Leitlinienempfehlungen

In der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms des Leitlinienprogramms Onkologie wird in Folge der Publikation im Februar 2017 in Empfehlung 7.16. zur Kombination von zwei zielgerichteten Therapie nur in klinischen Studien geraten mit Ausnahme von Lenvatinib plus Everoliums mit Empfehlungsgrad A bei einem Evidenzgrad (Level of Evidence LOE) von 2+. Die Geltungsdauer der Leitlinie wurde bis 31.08.2020 verlängert (Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF), 2017).

Die Konsultationsfassung 2.01 der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms des Leitlinienprogramms Onkologie der DKG, DKH, DGU sowie DGHO nutzt zur Evidenzgraduierung das achtstufige System des SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*), weiterhin drei Stufen (A, B, 0) für den Empfehlungsgrad sowie vier Stufen der Konsensusstärke (Starker Konsens, Konsens, mehrheitliche Zustimmung, Dissens). Primär erfolgt die Therapie des Nierenzellkarzinoms chirurgisch. Vor Beginn einer Pharmakotherapie soll eine Risikostratifizierung nach *International Metastatic Renal Cell Cancer Database Consortium* (IMDC, Skalen: niedrig/intermediär/ungünstig) erfolgen, welche die Parameter Performance Status < 80 %, Intervall von Diagnose bis zur Systemtherapie < 1

Jahr, Hämoglobin unterhalb des Normwertes, Hyperkalziämie, Neutrophile oberhalb des Normwertes bzw. Thrombozyten oberhalb des Normwertes berücksichtigt. Es stehen zur Therapie des metastasierten NZK die Wirkstoffgruppen der Checkpoint-Inhibitoren (Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab), mTOR-Inhibitoren (Everolimus und Temsirolimus) sowie die VEGF- bzw. VEGFR-Inhibitoren (Bevacizumab bzw. Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib, Pazopanib, Sorafenib, Sunitinib und Tivozanib) zur Verfügung. In Tabelle 11 werden als Erstlinientherapie für Patienten mit nach IMDC niedrigem Risiko die Kombination von Axitinib plus Pembrolizumab und als weitere Option Bevacizumab plus Interferon, Pazopanib, Sunitinib, Tivozanib oder hochdosiertes IL-2 gelistet. Die in 2020 neu aufgenommene, evidenzbasierte Empfehlung 7.8. sieht für Patienten mit nach IMDC günstigem Risiko, welche in Erstlinientherapie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombination nicht erhalten können, die Gabe von Bevacizumab plus Interferon, Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib mit Empfehlungsgrad A bei Level of Evidence 1++ vor. In der Übersicht der VEGF[R]-Inhibitoren wird für Tivozanib das Anwendungsgebiet „Erstlinie, nicht-risikoadaptiert“ genannt, jedoch auch auf den nach G-BA Nutzenbewertung fehlenden Zusatznutzen vs. zVT hingewiesen (Deutsche Krebsgesellschaft et al., 2020).

Die klinische Praxisleitlinie der *European Society for Medical Oncology* (ESMO) sieht im eUpdate des Behandlungsalgorhythmus als Erstlinientherapie für fortgeschrittenes klarzelliges Nierenzellkarzinom (*advanced clearcell renal cell carcinoma* ccRCC) für Patienten mit günstigen Risikofaktoren (*good risk*) als Standard die Kombination von Pembrolizumab plus Axitinib [I,A] sowie als Alternativen Sunitinib [I,A], Pazopanib [I,A] oder Tivozanib [II,B] vor (Escudier et al., 2020; Escudier et al., 2019).

Mangels FDA-Zulassung berücksichtigt die National Comprehensive Cancer Network NCCN Leitlinie NZN 2.2020 Tivozanib nicht (Motzer et al., 2019).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

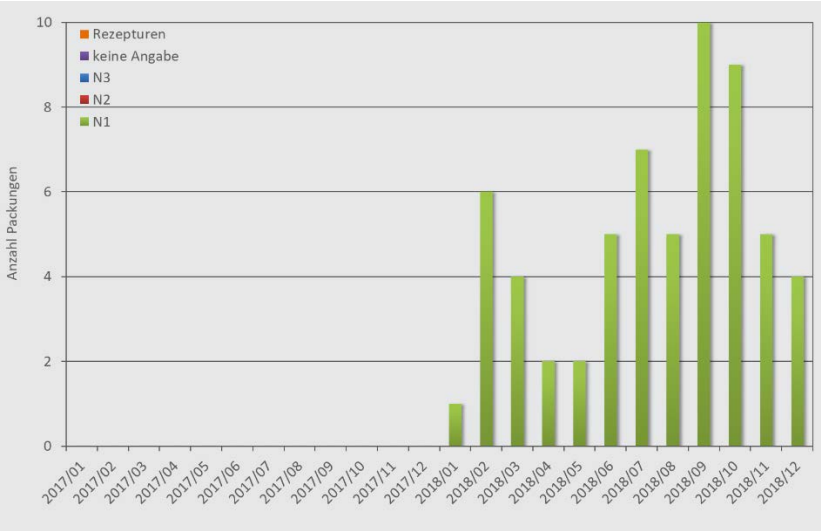
In seinem Beschluss vom 19.04.2018 zur Nutzenbewertung von Tivozanib nach §35a SGB V stellte der G-BA fest, dass in den drei Subgruppen, A „Erstlinientherapie von Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center,* MSKCC-Score 0-2)“ mit zVT Pazopanib, Sunitinib oder Bevacizumab plus Interferon α2a, B „Erstlinientherapie von Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score ≥3)“ mit zVT Temsirolimus bzw. C „Krankheitsprogression nach einer vorherigen Zytokin-Therapie, wenn noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurde“ mit zVT Axitinib oder Sorafenib je ein **Zusatznutzen nicht belegt** sei (G-BA 2018a).

Der G-BA begründet dies wie folgt. In Subgruppe A legte der pU einen indirekten Vergleich von Tivozanib mittels Brückenkomparator Sorafenib zu Sunitinib basierend auf den Studien TIVO-1 und SWITCH (Sponsor: iOMEDICO AG, NCT00732914) vor, welcher nur Aussagen zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen ermöglicht. Zudem erfolgte in SWITCH eine Sequenztherapie von Sorafenib und Sunitinib, sodass im Ergebnis seitens des pU keine geeigneten Daten vorgelegt wurden. Für Subgruppe B wurden vom pU keine Daten zur Bewertung eingereicht. Für Subgruppe C legte der pU Daten einer Teilpopulation (n=154) der Zulassungsstudie TIVO-1 (n=517) vor. Hierzu merkt der G-BA kritisch an, dass in Folge des *Cross-Over-Designs* von TIVO-1 ein Drittel unter Verum jedoch rund zwei Drittel unter Vergleichstherapie eine Folgetherapie erhielten. Weiterhin durften die relevanten Patientengruppen mit Fernmetastasen, ECOG-Status ≥2 oder Begleiterkrankungen, wie kardiovaskulären, thromboembolischen oder vaskulären, nicht an TIVO-1 teilnehmen. Mit Ausnahme des Endpunktes PFS kommt der G-BA zum Ergebnis, dass anhand der vom pU vorgelegten Daten zur Gesamtmortalität, zum Gesundheitszustand, der Symptomatik, der Lebensqualität und den Nebenwirkungen weder nachteilige noch vorteilhafte Effekte für Tivozanib vs. Sorafenib gezeigt werden konnten. Hieraus ergibt sich, dass ein **ZN** für die Subgruppe C **nicht belegt** wurde (G-BA, 2018b).

Versorgungsanalysen

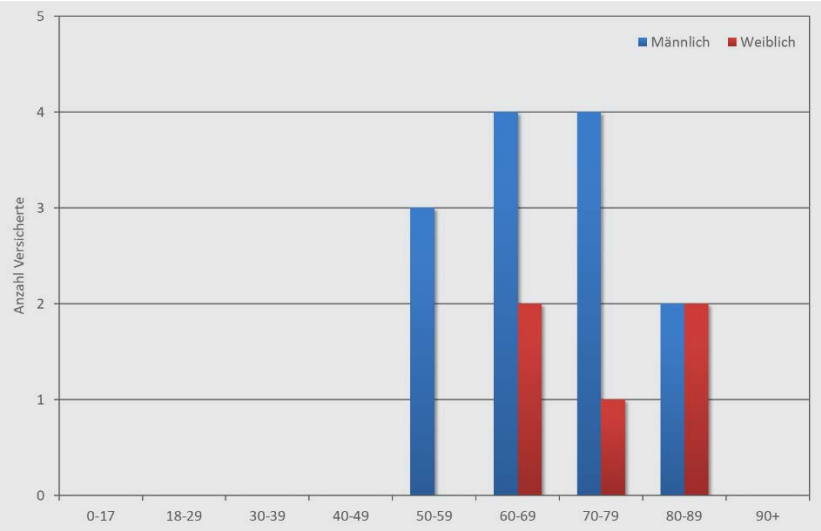
Die monatlich abgerechneten Packungen des Wirkstoffes Tivozanib verlaufen analog der DDD der zuvor interpretierten Versorgungsanalyse in Abbildung 4.29.1.

Abbildung 4.29.2: Anzahl verordneter Packungen Tivozanib je Monat nach Packungsgröße (2017 – 2018)



Die aus der Epidemiologie des NZK bekannten Verteilungsmuster der Erkrankten nach Lebensalter und Geschlecht spiegeln sich in Abb. 4.29.3 nur teilweise wider. Während drei männliche Patienten im Alter von 50 bis 59 Jahren Tivozanib erhielten, liegt das Maximum mit zwei weiblichen und vier männlichen NZK-Patienten bei den 60 bis 69-Jährigen. Bei den 70 bis 79-Jährigen liegt ein Verhältnis von 4:1 vor, d.h. eine Frau und vier Männer erhielten Tivozanib. In der Altersgruppe der 80 bis 89 Jährigen erhielten je zwei Frauen und Männer Tivozanib.

Abbildung 4.29.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Tivozanib nach Alter und Geschlecht (2018)



Quellen

BfArM/PEI – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte/Paul-Ehrlich-Institut (2019). Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen - Auszüge aus den Empfehlungen des PrAC zu Signalen. Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 26. bis 29. November 2018. https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/Archiv/_node.html, letzter Zugriff: 27.05.2020.

Cella D, Ivanescu C, Skaltsa K, Casamayor M, Strahs A, Esteves B et al. (2013). Treatment benefit of tivozanib hydrochloride vs sorafenib on health-related quality of life among patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma (mRCC): TIVO-1 study results. ASCO Genitourinary Cancers Symposium. Abstract/Poster No: 355. https://investor.aveooncology.com/scientific-publications-presentations, letzter Zugriff: 26.05.2020.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2017). EPAR - Assessment report Fotivda International non-proprietary name: tivozanib. EMA/CHMP/437168/2017. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fotivda, letzter Zugriff: 18.05.2020.

ClinicalTrials.gov (2015). A Study to Compare Tivozanib Hydrochloride to Sorafenib in Subjects With Refractory Advanced RCC. TIVO-3. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02627963?term=tivozanib&phase=2&draw=2&rank=1, letzter Zugriff: 27.05.2020.

ClinicalTrials.gov (2019). A Study to Compare Tivozanib (AV-951) to Sorafenib in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma (TIVO-1). NCT01030783. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01030783?term=tivozanib&cond=Renal+Cancer&draw=3&rank=5, letzter Zugriff: 25.05.2020.

Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF) (2020). Konsultationsfassung S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Langversion 2.01 - Februar 2020. AWMF-Registernummer: 043/017-OL. unter https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_2/LL_Nierenzellkarzinom_Langversion_2.01_Konsultationsfassung.pdf, zuletzt aktualisiert am 01.02.2020, zuletzt geprüft am 28.05.

Drugs.com (2020). Tivozanib Approval Status. Development Status and FDA Approval Process for tivozanib. https://www.drugs.com/history/tivozanib.html, letzter Zugriff: 22.05.2020.

Eisen T, Sternberg CN, Tomczak Pr, Esteves B, Motzer R (2012). Detailed comparison of the safety of tivozanib hydrochloride versus sorafenib in patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma (mRCC) from a Phase III trial. Poster presented at the 2012 european society for medical oncology (ESMO) annual meeting, Vienna, Austria. ESMO; European Society for Medical Oncology. Wien. Online verfügbar unter https://investor.aveooncology.com/scientific-publications-presentations, letzter Zugriff: 26.05.2020.

EMA – European Medicines Agency (2017). Fotivda: EPAR - Product Information. EMEA/H/C/004131 - IAIN/0010. Product Information. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fotivda, letzter Zugriff: 18.05.2020.

EMA – European Medicines Agency (2020). Table of all EPARs for human and veterinary medicines. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data, letzter Zugriff: 22.05.2020.

Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclerq N, Bex A, Khoo V et al. (2020). eUpdate - Renal Cell Carcinoma Algorithm. Figure 1. Systemic first-line treatment of clear cell renal carcinoma (ccRCC). https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-algorithm, letzter Zugriff: 28.05.2020.

Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclerq N, Bex A, Khoo V et al. (2019). Renal cell carcinoma. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol 30(5): 706–720.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, W-D Ludwig & Klauber J (Hg.): Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg. Springer: 53–148, letzter Zugriff: 18.05.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018a). Tivozanib - Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. BAnz AT 17.05.2018 B6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/324/#beschluesse, zuletzt aktualisiert am 19.04.2018, zuletzt geprüft am 19.05.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018b). Tivozanib - 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. TrG_1. Hg. v. Gemeinsamer Bundesausschuss. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/324/#beschluesse, zuletzt aktualisiert am 19.04.2018, zuletzt geprüft am 18.05.2020.

Kim ES. (2017). Tivozanib. First Global Approval. AdisInsight Report. Drugs 77(17):1917–1923.

Lauer-Fischer (2020). LAUER-TAXE Online 4.0. Tivozanib - Fotivda°. https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe, letzter Zugriff: 22.05.2020.

Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF) (2017). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Kurzversion 1.1. AWMF-Registernummer: 043/017-OL.https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-017OL-k_S3_Nierenzellkarzinom_2017-03-verlaengert_01.pdf, letzter Zugriff: 28.05.2020.

Motzer R, Eisen T, Hutson TE, Szczylik C, Krygowski M, Strahs A et al. (2013a). Overall survival results from a Phase III study of tivozanib hydrochloride vs sorafenib in patients with renal carcinoma. Poster presented at the American society of

clinical oncology genitourinary cancers symposium. Abstract/Poster No: 350. ASCO; American Society of clinical Oncology. Orlando. https://investor.aveooncology.com/scientific-publications-presentations, letzter Zugriff: 26.05.2020.

Motzer RJ, Jonasch E, Michaelson MD, Nandagopal L, Gore JL, George S et al. (2019). NCCN Guidelines Insights. Kidney Cancer, Version 2.2020. JNCCN 17(11) 1278–1285.

Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, Bondarenko I, Lesovoy V, Lipatov O et al. (2013b). Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. Results from a phase III trial. J Clin Oncol 31 (30): 3791–3799.

NICE – The National Institute for Health and Care Excellence (2018). Tivozanib for treating advanced renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance. https://www.nice.org.uk/Guidance/TA512#, letzter Zugriff 25.05.2020.

onkopedia (2020). Nierenzellkarzinom (Hypernephrom). Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@guideline/html/index.html, letzter Zugriff: 24.05.2020.

Pal SK, Rini BI, Escudier BJ, Atkins MB, Hutson TE, Porta C et al. (2019). TIVO-3: A Phase 3 Study to Compare Tivozanib to Sorafenib in Subjects with Refractory Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC). Overall Survival 2-Year Update. Eighteenth International Kidney Cancer Symposium. Kidney Cancer.org. Miami. Online verfügbar unter https://investor.aveooncology.com/presentations, zuletzt aktualisiert am 27.05.2019, zuletzt geprüft am 15.11.2019.

Porta C, Verzoni E, Escudier BJ, Pal SK, Atkins MB, Hutson TE et al. (2019). TIVO-3: Subgroup analysis of progression-free survival of tivozanib compared to sorafenib in subjects with refractory advanced renal cell carcinoma (RCC). Poster 4572. https://investor.aveooncology.com/presentations, zuletzt letzter Zugriff: 27.05.2020.

PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (2019). Draft agenda for the meeting on 087-11 July 2019. EMA/PRAC/392749/2019. Unter Mitarbeit von Sabine Straus und Martin Huber. Hg. v. Pharmacovigilance Risk Assessent Committee. European Medicines Agency. Amsterdam. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-agendas-minutes-highlights, zuletzt aktualisiert am 08.07.2019, zuletzt geprüft am 27.05.2020.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2017). Arzneistoffe (2017). Tivozanib - Fotivda. 86-2017. https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/tivozanibfotivdar862017/, letzter Zugriff: 18.05.2020.

Rini BI, Pal SK, Escudier BJ, Atkinss MB, Hutson TE Porta C et al. (2020). Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3). A phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study. Lancet Oncol 21(1): 95–104.

RKI – Robert Koch Institut; ZfKD – Zentrum für Krebsregisterdaten(2019). Nierenkrebs ICD-10 C64. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Nierenkrebs/nierenkrebs_node.html, letzter Zugriff: 28.05.2020.

Wecker H, Waller CF (2017). 8.6.1. Nierenzellkarzinom. In: Berger DP, Mertelsmann R & J. Duyster (Hrsg.): Das Rote Buch. Hämatologie und Internistische Onkologie. 6., aktualisierte Auflage. Landsberg am Lech. .

4.30 Tofacitinib

Handelsname: Xeljanz®	**Pharmazeutischer Unternehmer:**
Indikation: Rheumatoide Arthritis	**Pfizer**
ATC-Code: L04AA29	**Markteinführung: Mai 2017**
Darreichungsform: Film-/Retardtabletten	**DDD: 10 mg O** ▼

Bewertung

Tofacitinib (Xeljanz®) wurde im März 2017 zentral durch die Europäische Kommission als zweiter Januskinase-Inhibitor zugelassen. Der Wirkstoff hemmt durch Inhibition der Januskinasen die Signalweiterleitung von Interleukinen und Interferonen und damit immunologisch bedingte Entzündungsreaktionen.

Tofacitinib ist für drei Indikationen bei erwachsenen Patienten zugelassen: In Kombination mit Methotrexat kann Tofacitinib zur Behandlung bei mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis eingesetzt werden, wenn die Patienten unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben. In dieser Indikation ist auch die Monotherapie mit Tofacitinib möglich, wenn Methotrexat nicht vertragen wird oder kontraindiziert ist. Für die Indikation rheumatoide Arthritis hatte die EMA 2013 den Zulassungsantrag wegen Sicherheitsbedenken zunächst abgelehnt (atd, 2020).

Für den Einsatz bei aktiver Psoriasis-Arthritis ist Tofacitinib nur in Kombination mit Methotrexat zugelassen und nur bei Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Ein weiteres Anwendungsgebiet ist die mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa, wenn Patienten auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

In der Schwangerschaft ist Tofacitinib kontraindiziert. Wegen des erhöhten Infektionsrisikos sollte Tofacitinib bei Patienten ab 65 Jahren nur eingesetzt werden, wenn keine geeignete Alternative zur Verfügung steht.

Das Präparat steht als Filmtablette mit Dosierungen von 5 mg und 10 mg zur Verfügung, für die Indikation rheumatoide Arthritis auch als Retardtablette mit 11 mg Wirkstoff. Die empfohlene Dosis der Filmtabletten in den Indikationen rheumatoide Arthritis und Psoriasis-Arthritis liegt bei 5 mg zweimal täglich. Für die Retardtablette liegt die empfohlene Dosis für Patienten mit rheumatoider Arthritis bei einer Tablette täglich.

Bei Colitis ulcerosa wird in der Einleitungsphase der Behandlung eine Dosis von zweimal täglich 10 mg über einen Zeitraum von acht Wochen empfohlen. Bei unzureichendem Ansprechen kann die Einleitungsphase um weitere acht Wochen verlängert werden, sollte aber bei ausbleibendem Therapieerfolg in Woche 16 beendet werden. Bei Ansprechen in der Einleitungsphase beträgt die empfohlene Dosis in der Erhaltungsphase zweimal täglich 5 mg.

Die Filmtabletten und die Retardtabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Retardtabletten dürfen nicht zerkleinert, geteilt oder zerkaut werden (EMA, 2020).

Ursprünglich wurde Tofacitinib nur für die Indikation Rheumatoide Arthritis zugelassen. Grundlage waren sechs randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studien an erwachsenen Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis. Alle Studien waren mehrarmig und umfassten jeweils zwei Studienarme mit verschiedenen Dosierungen von Tofacitinib (5 mg zweimal täglich oder 10 mg zweimal täglich) (EMA, 2017).

In der Studie ORAL Start wurde mit Methotrexat verglichen, in der Studie ORAL Standard mit Adalimumab oder Placebo, in allen anderen Studien nur mit Placebo.

Die Studie ORAL Start umfasste 956 Patienten, die zuvor noch nicht mit Methotrexat behandelt worden waren. Sie erhielten entweder eine der beiden Dosierungen Tofacitinib oder Methotrexat in einer Dosis, die schrittweise auf maximal 20 mg pro Woche gesteigert wurde. Coprimäre Endpunkte waren der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des *American College of Rheumatology* (ACR 20) sowie als Maß für radiologisch erfassbare Gelenkschäden die mittlere Veränderung des van der Heijde/*Sharp Scores* (SHS) im Vergleich zum Ausgangswert, beides nach sechs Monaten, erhoben. ACR 20-Ansprechen wurde bei 71 % der Patienten mit Tofacitinib 5 mg, bei 76 % mit Tofacitinib 10 mg und bei 51 % mit Methotrexat festgestellt. Der Unterschied der beiden Tofacitinib-Gruppen im Vergleich zu Methotrexat war jeweils statistisch signifikant. Der SHS nahm mit Tofacitinib 5 mg um 0,2 Punkte, mit Tofacitinib 10 mg um weniger als 0,1 Punkte sowie mit Methotrexat um 0,8 Punkte zu. Der Unterschied der beiden Tofacitinib-Gruppen im Vergleich zu Methotrexat war jeweils statistisch signifikant (Lee et al., 2014).

Patienten, die auf Methotrexat unzureichend angesprochen hatten, wurden in die Studien ORAL Scan (n = 797) beziehungsweise in die Studie ORAL Standard (n = 717) eingeschlossen. In beiden Studien erhielten die Patienten eine Begleitmedikation mit einer stabilen Dosis Methotrexat. In der Studie ORAL Scan (Heijde, 2019) wurden jeweils doppelt so viele Patienten auf einen der Tofacitinib-Arme wie auf

Placebo randomisiert (4:4:2). In der Studie ORAL Standard wurden im gleichen Verhältnis wie auf die beiden Tofacitinib-Arme Patienten auf den Vergleichsarm mit Adalimumab randomisiert, und halb so viele auf Placebo (4:4:4:2) (Van Vollenhoven et al., 2012).

Coprimäre Endpunkte in beiden Studien waren der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des *American College of Rheumatology* nach sechs Monaten, der Anteil der Patienten mit Remission nach sechs Monaten, definiert als weniger als 2,6 Punkte auf der Skala 28-*joint disease activity score using erythrocyte sedimentation rate* (DAS28-4 ESR), sowie die Veränderungen der körperlichen Funktion nach drei Monaten im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen mit dem *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI). In der Studie ORAL Scan wurde als weiterer coprimärer Endpunkt die mittlere Veränderung im modifizierten SHS nach sechs Monaten erhoben.

In der Studie ORAL Scan erreichten den Endpunkt ACR 20 52 % mit Tofacitinib 5 mg, 62 % mit Tofacitinib 10 mg und 25 % mit Placebo. Der Unterschied zwischen den Tofacitinib-Gruppen und Placebo war jeweils statistisch signifikant. Der SHS nahm mit Tofacitinib 5 mg um 0,12 Punkte, mit Tofacitinib 10 mg um 0,06 Punkte und mit Placebo um 0,47 Punkte zu. Dabei war nur der Unterschied zwischen den Gruppen Tofacitinib 10 mg und Placebo statistisch signifikant, nicht aber der zwischen Tofacitinib 5 mg und Placebo. Aus diesem Grund wurden für die Endpunkte Remission nach DAS28-4 (ESR) und HAQ-DI keine Signifikanztests durchgeführt. Nominal lag der Anteil der Patienten mit Remission bei 7 % mit Tofacitinib 5 mg, bei 16 % mit Tofacitinib 10 mg und 2 % mit Placebo. Der HAQ-DI nahm mit Tofacitinib 5 mg um 0,40 Punkte ab, mit Tofacitinib 10 mg um 0,54 Punkte und mit Placebo um 0,15 Punkte (Van Der Heijde et al., 2013).

In der Studie ORAL Standard erreichten den Endpunkt ACR 20 52 % mit Tofacitinib 5 mg, 53 % mit Tofacitinib 10 mg, 47 % mit Adalimumab und 28 % mit Placebo. Der HAQ-DI-Score nahm mit Tofacitinib 5 mg um 0,55 Punkte ab, mit Tofacitinib 10 mg um 0,61 Punkte, mit Adalimumab um 0,49 Punkte und mit Placebo um 0,24 Punkte. Remission nach DAS28-4 (ESR) erreichten 6 % mit Tofacitinib 5 mg, 13 % mit Tofacitinib 10 mg, 7 % mit Adalimumab und 1 % mit Placebo. Für alle Endpunkte waren die Unterschiede zwischen den Gruppen mit Wirkstoffen im Vergleich zu Placebo jeweils statistisch signifikant (Van Vollenhoven et al., 2012).

Patienten, die zuvor unzureichend auf DMARD angesprochen hatten, wurden in die Studien ORAL Solo (n = 610) beziehungsweise ORAL Sync (n = 792) eingeschlossen. In beiden Studien erhielten jeweils doppelt so viele Patienten eine der beiden Tofacitinib-Dosierungen wie Placebo (4:4:2-Randomisierung). In ORAL Solo (Fleischmann et al., 2012) war keine Begleitmedikation erlaubt, in ORAL Sync

(Kremer et al., 2013) erhielten die Patienten eine stabile Hintergrundtherapie mit einem konventionellen synthetischen DMARD, bei rund 80 % handelte es sich um Methotrexat.

In beiden Studien wurden die gleichen coprimären Endpunkte ausgewertet, jedoch teilweise zu unterschiedlichen Zeitpunkten: In ORAL Solo wurde der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des ACR 20 nach drei Monaten erhoben. Er lag mit Tofacitinib 5 mg bei 60 %, mit Tofacitinib 10 mg bei 66 % und mit Placebo bei 27 %. In ORAL Sync erfolgte die Erhebung nach sechs Monaten. ACR 20 erreichten 52 % mit Tofacitinib 5 mg, 57 % mit Tofacitinib 10 mg und 31 % mit Placebo. Der Unterschied beider Tofacitinib-Dosierungen im Vergleich zu Placebo war in beiden Studien statistisch signifikant.

Der Anteil der Patienten mit Remission nach DAS28-4 (ESR) wurde in ORAL Solo nach drei Monaten erhoben. Der Anteil lag bei 6 % mit Tofacitinib 5 mg, bei 9 % mit Tofacinitib 10 mg und bei 4 % mit Placebo. Allerdings war der Unterschied der beiden Tofacitinib-Dosierungen gegenüber Placebo nicht statistisch signifikant. In ORAL Sync erfolgte die Erhebung dieses Endpunkts nach sechs Monaten. Der Anteil lag mit Tofacitinib 5 mg bei 9 %, mit Tofacitinib 10 mg bei 13 % und mit Placebo bei 3 %. Der Unterschied beider Tofacitinib-Dosierungen im Vergleich zu Placebo war statistisch signifikant.

Die Veränderungen der körperlichen Funktion nach drei Monaten im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen mit dem HAQ-DI, wurden in beiden Studien nach drei Monaten erhoben. In ORAL Solo sank der HAQ-DI im Mittel um 0,50 Punkte mit Tofacitinib 5 mg, um 0,57 Punkte mit Tofacitinib 10 mg und um 0,19 Punkte mit Placebo. In ORAL Sync nahm der HAQ-DI im Mittel um 0,44 Punkte mit Tofacitinib 5 mg, um 0,53 Punkte mit Tofacitinib 10 mg und um 0,16 Punkte mit Placebo ab. Der Unterschied beider Tofacitinib-Dosierungen im Vergleich zu Placebo war in beiden Studien statistisch signifikant.

An der Studie ORAL Step nahmen 399 Patienten teil, die zuvor unzureichend auf die Behandlung mit einem TNFα-Inhibitor angesprochen hatten. Sie erhielten als Begleittherapie Methotrexat in einer stabilen Dosis von maximal 25 mg pro Woche. Coprimäre Endpunkte, jeweils beurteilt nach drei Monaten, waren der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des ACR 20, der Anteil der Patienten mit Remission nach DAS28-4 (ESR) sowie die Veränderungen der körperlichen Funktion im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen mit dem HAQ-DI.

ACR 20 erreichten 42 % mit Tofacitinib 5 mg, 48 % mit Tofacitinib 10 mg und 24 % mit Placebo. Der HAQ-DI sank im Mittel mit Tofacitinib 5 mg um 0,43 Punkte, mit Tofacitinib 10 mg um 0,46 Punkte und mit Placebo um 0,18 Punkte. Remission

nach DAS28-4 (ESR) erreichten mit Tofacitinib 5 mg 7 %, mit Tofacitinib 10 mg 9 % und mit Placebo 2 %. In allen coprimären Endpunkten waren die beiden Tofacitinib-Dosierungen Placebo jeweils überlegen.

Nach der Zulassung wurde für die Indikation Rheumatoide Arthritis die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-IIIb/IV-Studie ORAL Strategy veröffentlicht (Fleischmann et al., 2017). Daran nahmen 1.146 Patienten teil, die zuvor unzureichend auf eine Behandlung mit Methotrexat angesprochen hatten. Die Studie umfasste drei Studienarme, in denen die Behandlung jeweils über ein Jahr erfolgte: Tofacitinib-Monotherapie (5 mg zweimal täglich), eine Kombinationsbehandlung mit Tofacitinib (5 mg zweimal täglich) und Methotrexat sowie eine Kombinationsbehandlung mit Adalimumab (40 mg alle zwei Wochen) und Methotrexat. Die Dosierungen von Methotrexat entsprachen der stabilen Dosis, mit der die Patienten bereits vor der Studie behandelt worden waren. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit 50 %-Ansprechen nach den Kriterien des ACR 20 nach sechs Monaten. Die Studie war auf Nicht-Unterlegenheit für die Vergleiche Tofacitinib plus Methotrexat vs. Adalimumab plus Methotrexat, Tofacitinib Monotherapie vs. Tofacitinib plus Methotrexat und Tofacitinib Monotherapie vs. Adalimumab plus Methotrexat angelegt.

Den primären Endpunkt erreichten mit Tofacitinib Monotherapie 38 %, mit Tofacitinib plus Methotrexat 46 % und mit Adalimumab plus Methotrexat 44 %. Nicht-Unterlegenheit konnte für den Vergleich Tofacitinib plus Methotrexat vs. Adalimumab plus Methotrexat gezeigt werden, nicht jedoch für die beiden anderen Vergleiche.

2018 wurde die Zulassung von Tofacitinib um die Indikationen Psoriasis-Arthritis und Colitis ulcerosa erweitert.

Grundlage der Zulassung für Psoriasis-Arthritis waren die beiden pivotalen, randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studien OPAL Broaden und OPAL Beyond. Beteiligt waren erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis.

An der Studie OPAL Broaden (Mease et al., 2017) nahmen 422 Patienten teil, die zuvor unzureichend auf mindestens ein konventionelles synthetisches DMARD angesprochen hatten. Sie erhielten entweder Tofacitinib 5 mg zweimal täglich, Tofacitinib 10 mg zweimal täglich, Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen oder Placebo. Coprimäre Endpunkte, jeweils beurteilt nach drei Monaten, waren der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des ACR 20 und die Veränderungen der körperlichen Funktion im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen mit dem HAQ-DI.

ACR 20 erreichten 50 % der Patienten mit Tofacitinib 5 mg, 61 % mit Tofacitinib 10 mg, 52 % mit Adalimumab und 33 % mit Placebo. Der Unterschied zwischen den beiden Tofacitinib-Dosierungen und Placebo war jeweils statistisch signifikant. Für den Vergleich mit Adalimumab wurde kein Signifikanztest durchgeführt.

Der HAQ-DI-Score nahm mit Tofacitinib 5 mg um 0,35 Punkte ab, mit Tofacitinib 10 mg um 0,40 Punkte, mit Adalimumab um 0,38 Punkte und mit Placebo um 0,18 Punkte. Der Unterschied zwischen den beiden Tofacitinib-Dosierungen und Placebo war jeweils statistisch signifikant. Für den Vergleich mit Adalimumab wurde kein Signifikanztest durchgeführt.

An der Studie OPAL BEYOND (Gladman et al., 2017) nahmen 395 Patienten teil, die zuvor unzureichend auf mindestens einen TNF-alpha-Inhibitor angesprochen hatten. Sie erhielten entweder Tofacitinib 5 mg zweimal täglich, Tofacitinib 10 mg zweimal täglich oder Placebo. Coprimäre Endpunkte, jeweils beurteilt nach drei Monaten, waren der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des ACR 20 und die Veränderungen der körperlichen Funktion im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen mit dem HAQ-DI.

ACR 20 erreichten 50 % der Patienten mit Tofacitinib 5 mg, 47 % mit Tofacitinib 10 mg und 24 % mit Placebo. Der Unterschied zwischen den beiden Tofacitinib-Dosierungen und Placebo war jeweils statistisch signifikant. Der HAQ-DI-*Score* nahm mit Tofacitinib 5 mg um 0,39 Punkte ab, mit Tofacitinib um 0,35 Punkte und mit Placebo um 0,14 Punkte. Der Unterschied zwischen den beiden Tofacitinib-Dosierungen und Placebo war jeweils statistisch signifikant.

Der Zulassung für die Indikation Colitis ulcerosa liegen drei pivotale, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studien mit erwachsenen Patienten zugrunde (Sandborn et al., 2017). In allen drei Studien war Remission der primäre Endpunkt, der zu verschiedenen Zeitpunkten ausgewertet wurde. Remission war jeweils definiert als ein Mayo-Gesamtscore von höchstens zwei Punkten, wobei auf keiner Teilskala mehr als ein Punkt und kein Punkt auf der Teilskala rektale Blutungen erreicht werden durften.

Die zweiarmigen Studien OCTAVE Induction 1 und 2 waren identisch aufgebaut und schlossen 598 bzw. 541 Patienten mit moderater bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ein, die auf eine vorherige Behandlung mit einem TNFα-Inhibitor nicht ausreichend angesprochen hatten. Sie erhielten eine Induktionstherapie entweder mit 10 mg Tofacitinib zweimal täglich oder mit Placebo. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit Remission nach acht Wochen.

Diesen Endpunkt erreichten 19 % bzw. 17 % der Patienten mit Tofacitinib und 8 % bzw. 4 % mit Placebo. Der Unterschied zwischen den Gruppen war jeweils statistisch signifikant.

An der dreiarmigen Studie OCTAVE Sustain nahmen 593 Patienten teil, die auf die Induktionstherapie in den Studien OCTAVE Induction 1 oder 2 angesprochen hatten. Sie erhielten eine Erhaltungstherapie mit Tofacitinib entweder in einer Dosis von 5 mg zweimal täglich, 10 mg zweimal täglich oder mit Placebo. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit Remission in Woche 52.

Diesen Endpunkt erreichten 34 % der Patienten mit Tofacitinib 5 mg, 41 % mit Tofacitinib 10 mg und 11 % mit Placebo. Der Unterschied der beiden Tofacitinib-Dosierungen gegenüber Placebo war jeweils statistisch signifikant.

In den Zulassungsstudien traten als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse Kopfschmerzen, Infektionen in Nase und Rachen, Durchfall, Übelkeit, Gelenkschmerzen und Hypertonie auf. Die schwerwiegendsten unerwünschten Wirkungen sind schwere und opportunistische Infektionen (EMA, 2017). Die Fachinformation enthält entsprechende Hinweise zum Umgang mit infektionsgefährdeten Patienten sowie zum Vorgehen beim Auftreten von Infektionen. Ebenso weist die Fachinformation auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen, besonders nicht-melanozytärer Hautkrebs, hin. Weitere mögliche unerwünschte Wirkungen umfassen Lymphozytopenie, Neutropenie, Abnahme der Hämoglobinwerte, Überempfindlichkeitsreaktionen, teilweise mit schwerwiegendem Ausmaß, sowie eine Erhöhung der Leberenzymwerte sowie Lipidwerte. Berichtet wurden auch über Fälle von interstitieller Lungenerkrankung sowie Magen-Darm-Perforationen, wobei eine ursächliche Beteiligung von Tofacitinib aber nicht eindeutig ist (EMA, 2020).

Als Maßnahmen zur Risikominimierung wurde der pU beauflagt, entsprechendes Schulungsmaterial zu entwickeln. Zur Verfügung stehen eine Broschüre und Checkliste für den Arzt sowie ein Patientenpass. Die Materialien informieren über notwendige Vorsichtsmaßnahmen wie Laborkontrollen sowie Anzeichen von schwerwiegenden Nebenwirkungen (EMA, 2017).

Nach der Zulassung erschienen drei Rote-Hand-Briefe. Im März 2019 wies ein Rote-Hand-Brief darauf hin, dass bei Patienten, die im Rahmen einer klinischen Prüfung Tofacitinib 10 mg zweimal täglich erhalten hatten, das Risiko für eine Lungenembolie sowie die Gesamtmortalität angestiegen war (AkdÄ, 2019a). Ein weiterer Rote-Hand-Brief im Mai 2019 führte auf dieser Basis weitere Vorsichtsmaßnahmen auf. Dazu gehört die Kontraindikation für die Dosis von 10 mg zweimal täglich bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Lungenembolien (AkdÄ, 2019b).

Ein Rote-Hand-Brief im März 2020 informierte über ein erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse sowie bei Patienten über 65 Jahre über ein erhöhtes Infektionsrisiko. Aus diesem Grund sollte der Einsatz von Tofacitinib bei Patienten über 65 Jahre nur erwogen werden, wenn keine geeignete Alternative zur Verfügung steht (AkdÄ, 2020). Die Fachinformationen wurden entsprechend ergänzt.

Die frühe Nutzenbewertung von Tofacitinib erfolgte getrennt für die verschiedenen Indikationen, außerdem wurden auch für verschiedene Patientengruppen jeweils unterschiedliche zVT benannt. Bei den Beschlüssen folgte der G-BA im Wesentlichen den Gutachten des IQWiG.

In der Indikation Rheumatoide Arthritis wurde der ursprüngliche Beschluss im Oktober 2017 gefasst (G-BA, 2017). Als Subgruppe a) wurden Patienten betrachtet, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem konventionellen synthetischen DMARD angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Als zVT wurden für diese Subgruppe alternative konventionelle synthetische DMARD als Mono- oder Kombinationstherapie gewählt. Für diese Patientengruppe wurde **kein Zusatznutzen** zuerkannt, da der pU keine entsprechende Studie vorgelegt hatte.

Als Subgruppe b) wurden Patienten betrachtet, die zuvor noch keine biologischen DMARD erhalten hatten und für die diese Therapie infrage kommt. Als zVT für diese Subgruppe wurden biologische DMARD (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab Pegol, Golimumab, Abatacept oder Tocilizumab) in Kombination mit Methotrexat herangezogen bzw. je nach Zulassungsstatus auch als Monotherapie bei Unverträglichkeit von Methotrexat. Der Zusatznutzen wurde in dieser Patientengruppe getrennt für Tofacitinib als Monotherapie (Subgruppe b1) und für Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat (Subgruppe b2) bewertet.

Für Subgruppe b1) wurde **kein Zusatznutzen** zuerkannt, da der pU keine entsprechenden Daten vorgelegt hat. Für Subgruppe b2) wurde auf der Basis der Studien ORAL Standard und ORAL *Strategy* ebenfalls **kein Zusatznutzen** zuerkannt, weil die Ergebnisse zu Teilpopulationen hinsichtlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen uneinheitlich waren. Der Beschluss wurde jedoch bis Mai 2018 befristet, danach konnte der pU Auswertungen der beiden Studien basierend auf den Gesamtpopulationen sowie eine metaanalytische Zusammenfassung vorlegen.

Der erneute Beschluss nach Fristablauf für die Subgruppe b2) erfolgte im November 2018. Dabei wurde erneut **kein Zusatznutzen** zuerkannt, weil sich in keiner Endpunktkategorie Vor- oder Nachteile für Tofacitinib plus Methotrexat gegenüber der zVT Adalimumab plus Methotrexat zeigten (G-BA, 2018).

Als Subgruppe c) wurden Patienten betrachtet, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren biologischen DMARD angesprochen haben oder diese nicht vertrugen. Als zVT wurde ein Wechsel der Therapie mit biologischen DMARD (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab Pegol, Golimumab, Abatacept oder Tocilizumab) in Kombination mit Methotrexat oder je nach Zulassungsstatus in Monotherapie bei Methotrexat-Unverträglichkeit oder bei schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab herangezogen.

Für diese Subgruppe wurde **kein Zusatznutzen** zuerkannt, weil die vorgelegten Daten wegen Verfristung nicht im Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt werden konnten (G-BA, 2017).

Der Beschluss zur Indikation Psoriasis-Arthritis erfolgte im Februar 2019 (G-BA, 2019b).

Als Subgruppe a) wurden dabei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis betrachtet, die auf eine vorangegangene DMARD-Behandlung unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Als zVT für diese Subgruppe wurden ein TNF-alpha-Inhibitor festgelegt (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab), ggf. in Kombination mit Methotrexat. Für diese Subgruppe wurde anhand der Studie OPAL BROADEN ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** zuerkannt, da sich moderate Vorteile für Tofacitinib gegenüber der zVT Adalimumab in einigen Morbiditätsendpunkten zeigten.

Als Subgruppe b) wurden Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis betrachtet, die auf eine vorangegangene Behandlung mit biologischen DMARD unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Als zVT für diese Subgruppe wurde der Wechsel auf ein anderes biologisches DMARD (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Secukinumab oder Ustekinumab) festgelegt, ggf. in Kombination mit Methotrexat. Für diese Subgruppe wurde **kein Zusatznutzen** zuerkannt, da der pU für diese Patientengruppe keine Daten vorgelegt hatte.

Der Beschluss zur Indikation Colitis ulcerosa wurde ebenfalls im Februar 2019 gefasst (G-BA, 2019a).

Als Subgruppe a) wurden Patienten betrachtet, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt. Als zVT wurde ein TNF-alpha-Inhibitor (Adalimumab, Infliximab oder Golimumab) festgelegt, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien. Als Subgruppe b) wurden Patienten betrachtet, die auf ein Biologikum (TNF-alpha-Inhibitor oder Integrin-

Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit vorliegt. Als zVT wurde ein TNF-alpha-Inhibitor (Adalimumab, Infliximab oder Golimumab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) festgelegt, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien.

Für beide Subgruppen wurde **kein Zusatznutzen** zuerkannt. Als tragende Gründe wurden angeführt, dass keine Studien vorgelegt wurden, die sich für direkte oder indirekte Vergleiche mit der zVT eigneten (G-BA, 2019a).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
zweiter Januskinase-Inhibitor, weitere Zweit-/Drittlinien-Therapieoption bei rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis bzw. Colitis ulcerosa	Rheumatoidie Arthritis und Colitis ulcerosa: kein Zusatznutzen Psoriasis-Arthritis: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in einer von zwei Subgruppen	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.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A/C	Mittel der letzten Reserve	–	Nothing new	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Tofacitinib[1, 3]	**5 mg 2x tgl. oder 10 mg 1x tgl.**	**365**	**13.222,59 €[1, 3]**
oder			
Tofacitinib + Methotrexat[1,2]	**s.o.** **7,5 — 20 mg 1x wöch.** **oder** **(7,5 — 30 mg 1x wöch.)**	**s.o.** **52**	**s.o.** **50,44 € — 936,04 €** **(50,44 € — 951,70 €)** **13.273,03 € — 14.158,63 €[1]** **(13.273,03 € — 14.174,29 €)[2]**

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zVT Rheumatoide Arthritis a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inkl. MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben			
Methotrexat	7,5 — 20 mg 1x wöch.	52	50,44 € — 936,04 €
Leflunomid	10 — 20 mg 1x tgl.	365	566,85 € — 781,14 €
Sulfasalazin	2.000 — 3.000 mg 2 — 3x tgl.	365	281,68 € — 422,52 €
Chloroquinphosphat	250 mg 1x tgl.	322	79,44 €
Hydroxychloroquinsulfat	200 — 400 mg 1 — 2x tgl.	365	102,09 € — 204,18 €
zVT Rheumatoide Arthritis b) bDMARD-naive Patienten, die erstmalig eine Gabe von bDMARDs benötigen b1) Tofacitinib in Monotherapie bei Kontraindikation für oder intolerable UAW unter MTX, b2) Tofacitinib plus MTX, c) Tofacitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX			
Adalimumab[4,6]	40 mg alle 2 Wochen	26	12.153,79 € — 23.073,05 €[4,6]
± Methotrexat[5,6]	s.o.	s.o.	s.o.
			12.204,23 € — 24.009,09 €[5,6]
Etanercept[4,6]	50 mg 1x wöch.	52	14.536,12 € — 18.336,11 €[4]
± Methotrexat[5,6]	s.o.	s.o.	s.o.
			14.586,56 € — 19.272,15 €[5,6]
Certolizumab Pegol[4,6]	200 mg alle 2 Wochen	26	20.635,25 €[4,6]
± Methotrexat[5,6]	s.o.	s.o.	s.o.
			20.685,69 € — 21.571,29 €[5,6]
Golimumab	50 mg 1x monatl.	12	21.935,04 €
+ Methotrexat[5,6]	s.o.	s.o.	s.o.
			21.985,48 € — 22.871,08 €[5,6]
Abatacept	125 mg 1x wöch.	52	19.758,09 €
+ Methotrexat[5]	s.o.	s.o.	s.o.
			19.808,53 € — 20.694,14 €[5,6]
Tocilizumab[4,6]	162 mg 1x wöch.	52	23.415,43 €[4,6]
± Methotrexat[5,6]	s.o.	s.o.	s.o.
			23.465,87 € — 24.351,47 €[5,6]
Rituximab	1.000 mg pro Zyklus 2 Zyklen pro Jahr	2 — 4	7.108,24 € — 16.422,40 €
+ Methotrexat[6]	s.o.	s.o.	s.o.
			7.158,68 € — 17.358,44 €[6]
zVT Psoriasis-Arthritis a) Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, b) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben			
Methotrexat	7,5 — 30 mg 1x wöch.	52	50,44 € — 951,70 €
Adalimumab	40 mg alle 2 Wochen	26	12.153,79 € — 23.073,05 €
± Methotrexat	7,5 — 30 mg 1x wöch.	52	50,44 € — 951,70 €
			12.204,23 € — 24.976,46 €
Certolizumab Pegol	200 mg alle 2 Wochen	26	20.635,25 €
± Methotrexat	7,5 — 30 mg 1x wöch.	52	50,44 € — 951,70 €
			20.685,69 € — 21.586,95 €
Etanercept	50 mg 1x wöch.	52	14.536,12 € — 18.336,11 €
± Methotrexat	7,5 — 30 mg 1x wöch.	52	50,44 € — 951,70 €
			14.586,56 € — 19.287,81 €
Golimumab	50 mg 1x monatl.	12	21.935,04 €
± Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.
			21.985,48 € — 22.886,74 €

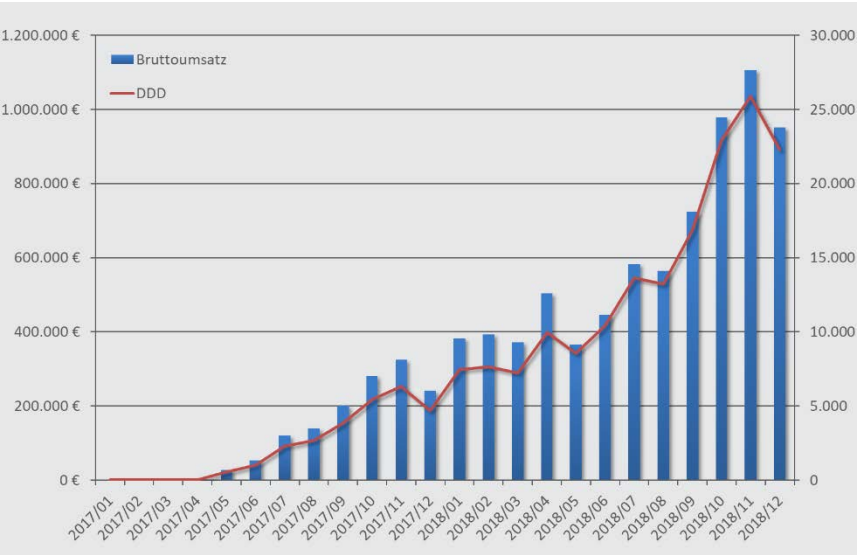
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
Infliximab	5 mg/kg KG alle 8 Wochen	6,5	14.585,79 € — 18.979,12 €
± Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.
			14.636,23 € — 19.930,82 €
Secukinumab[7]	150 — 300 mg 1x monatl.	12	10.555,78 € — 21.111,56 €[7]
± Methotrexat [7]	s.o.	s.o.	s.o.
			10.606,22 € — 22.063,26 €[7]
Ustekinumab[7]	45 mg alle 12 Wochen	4,3	22.302,47 €[7]
± Methotrexat[7]	s.o.	s.o.	s.o.
			22.352,91 € — 23.254,17 €[7]
zVT Colitis ulcerosa			
Adalimumab	40 mg alle 2 Wochen	26	12.153,79 € — 23.073,05 €
Golimumab	50 mg 1x monatl.	13	21.935,04 €
Infliximab	5 mg/kg KG alle 8 Wochen	6,5	14.585,79 € — 18.979,12 €
Vedolizumab	300 mg alle 8 Wochen	6,5	16.458,46 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020
[1] Therapie bei Rheumatoider Arthritis
[2] Therapie bei Psoriasis-Arthritis
[3] Therapie bei Colitis ulcerosa
[4] zVT bei Rheumatoider Arthritis Patientenpopulation b1)
[5] zVT bei Rheumatoider Arthritis Patientenpopulation b2)
[6] zVT bei Rheumatoider Arthritis Patientenpopulation c)
[7] zusätzliche zVT bei Psoriasis-Arthritis Patientenpopulation b)

Versorgungsanalysen

Nach der Zulassung im März 2017 beginnt der kontinuierliche Anstieg der verordneten Tagesdosen von Tofacitinib im betrachteten Zeitraum. Das Maximum wird im November 2018 mit 25.893 DDD erreicht. Die Bruttoumsätze verlaufen parallel zu den verordneten Tagesdosen. Das Maximum wird ebenfalls im November 2018 mit 1.105.706,82 € erreicht. Die Entwicklungen scheinen im betrachteten Zeitraum unabhängig von den Gutachten des G-BA zu verlaufen.

Abbildung 4.30.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Tofacitinib nach Monaten (2017 – 2018)



Wirkstoff und Pharmakologie

Tofacitinib ist ein selektiver Januskinase(JAK)-Inhibtor, der mehrere Enzyme aus der JAK-Familie hemmt. Dadurch wird die Signalübertragung von verschiedenen Interleukinen und Interferonen gehemmt und die immunologische und inflammatorische Antwort moduliert. Auf diesem Weg greift Tofacitinib in die entzündlichen Immunvorgänge bei rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis und Colitis ulcerosa ein (EMA, 2020).

Zulassung und Präparat

Tofacitinib (Xeljanz®) wurde im März 2017 zentral durch die Europäische Kommission zugelassen. Als neuer Wirkstoff unterliegt Tofacitinib zusätzlicher Überwachung und ist entsprechend mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet.

Tofacitinib ist für drei Indikationen bei erwachsenen Patienten zugelassen:

In Kombination mit Methotrexat kann Tofacitinib zur Behandlung bei mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis eingesetzt werden, wenn die Patienten unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben. In dieser Indikation

ist auch die Monotherapie mit Tofacitinib möglich, wenn Methotrexat nicht vertragen wird oder kontraindiziert ist. Für die Indikation rheumatoide Arthritis hatte die EMA 2013 den Zulassungsantrag wegen Sicherheitsbedenken zunächst abgelehnt (atd, 2020).

Für den Einsatz bei aktiver Psoriasis-Arthritis ist Tofacitinib nur in Kombination mit Methotrexat zugelassen und nur bei Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Ein weiteres Anwendungsgebiet ist die mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa, wenn Patienten auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

In der Schwangerschaft ist Tofacitinib kontraindiziert, da es aus Tierversuchen Hinweise auf Teratogenität gibt und keine Daten zur Anwendung bei schwangeren Frauen vorliegen. Während der Behandlung bis mindestens vier Wochen danach sollten Frauen im gebärfähigen Alter eine sichere Verhütungsmethode benutzen. Auch in der Stillzeit ist Tofacitinib vorsichtshalber kontraindiziert, da der Wirkstoff im Tierversuch in die Muttermilch übergeht. Entsprechende Daten zur Anwendung bei stillenden Frauen fehlen.

Das Präparat steht als Filmtablette mit Dosierungen von 5 mg und 10 mg zur Verfügung, für die Indikation rheumatoide Arthritis auch als Retardtablette mit 11 mg Wirkstoff. Die empfohlene Dosis der Filmtabletten in den Indikationen rheumatoide Arthritis und Psoriasis-Arthritis liegt bei 5 mg zweimal täglich. Für die Retardtablette liegt die empfohlene Dosis bei rheumatoider Arthritis bei einer Tablette täglich.

Bei Colitis ulcerosa wird in der Einleitungsphase der Behandlung eine Dosis von zweimal täglich 10 mg über einen Zeitraum von acht Wochen empfohlen. Bei unzureichendem Ansprechen kann die Einleitungsphase um weitere acht Wochen verlängert werden, sollte aber bei ausbleibendem Therapieerfolg in Woche 16 beendet werden. Bei Ansprechen in der Einleitungsphase beträgt die empfohlene Dosis in der Erhaltungsphase zweimal täglich 5 mg. Die Fachinformation enthält weitere detaillierte Dosierungsempfehlungen bei Nachlassen der Wirkung und erneuter Behandlung.

Die Filmtabletten und die Retardtabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Retardtabletten dürfen nicht zerkleinert, geteilt oder zerkaut werden.

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, bei Patienten ab 75 Jahren ist die Datenlage begrenzt. Wegen des erhöhten Infektionsrisikos sollte Tofacitinib bei Patienten ab 65 Jahren nur eingesetzt werden, wenn keine geeignete Alternative zur Verfügung steht. Die Fachinformation enthält Informationen zur Dosisanpassung bei Einschränkungen der Leber- oder Nierenfunktion sowie für den Fall, dass es während der Behandlung zu Lymphopenie, Neutropenie oder Anämie kommt (EMA, 2020).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die rheumatoide Arthritis ist eine chronisch-degenerative autoimmune Gelenkerkrankung, die etwa 0,5 bis 1 % der Bevölkerung betrifft. Frauen erkranken etwa dreimal häufiger als Männer. Die Krankheit manifestiert sich am häufigsten im Alter zwischen 50 und 60 Jahren. Wie die Krankheit genau entsteht, ist bisher nicht vollständig geklärt. Vermutlich sind aber sowohl genetische Faktoren als auch Umwelteinflüsse beteiligt.

Die häufigsten Symptome sind symmetrische Schwellungen und Schmerzen in den Gelenken von Händen, Handgelenken, Füßen und Knien (Polyarthritis). Allerdings können auch andere Gelenke betroffen sein oder nur einige wenige. Da verlässliche Biomarker fehlen, wird die Diagnose klinisch gestellt. Die Krankheit kann in Schüben oder als langfristige chronische Entzündung auftreten.

Langfristig können Komorbiditäten auftreten, etwa schwere Infektionen, Osteoporose, Herz-Kreislauf- und Lungenkrankheiten sowie Krebs-Erkrankungen (Sparks, 2019).

Eine Psoriasis-Arthritis, bei der die immunvermittelten, genetisch bedingten Entzündungsprozesse die Gelenke betreffen, kommt bei bis zu 30 % der Psoriasis-Patienten vor. Schmerzen und Schwellungen treten am häufigsten an den Gelenken von Fingern und Zehen auf. Typisch ist eine Entzündung aller Gelenke und der Weichteile an einem einzelnen Finger oder Zeh (Daktylitis). Auch das Sprunggelenk und Gelenke an Knie, Hüfte, Schulter oder Wirbelsäule können betroffen sein (Boehncke & Schön, 2015).

Colitis ulcerosa ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, die in Europa etwa 500 von 100.000 Menschen betrifft und sich am häufigsten im Alter zwischen 20 und 40 Jahren manifestiert. Wie die Krankheit genau entsteht, ist bislang nicht abschließend geklärt. Vermutlich spielen sowohl genetische Faktoren, Umwelteinflüsse als auch autoimmune Prozesse eine Rolle.

Die Entzündungen betreffen die Darmschleimhaut zwischen Rektum und den proximalen Bereichen des Kolons. Zu den typischen Symptomen zählen Blut im Stuhl, Durchfälle und Bauchkrämpfe, bei schweren Verläufen können auch Erschöpfung, Fieber und Gewichtsverlust auftreten. Das genaue Ausmaß der Beschwerden hängt von der Ausbreitung der Entzündungsherde ab und ist interindividuell variabel. Üblicherweise wechseln Zeiträume mit hoher Krankheitsaktivität mit Perioden ab, in denen die Beschwerden wieder zurückgehen. Bei etwa einem Drittel der Patienten lassen sich auch extraintestinale Manifestationen beobachten (Ungaro et al., 2017).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Ursprünglich wurde Tofacitinib nur für die Indikation Rheumatoide Arthritis zugelassen. Grundlage waren sechs randomisierte kontrollierte doppelblinde multizentrische Phase-3-Studien an erwachsenen Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis. Alle Studien waren mehrarmig und umfassten jeweils zwei Studienarme mit verschiedenen Dosierungen von Tofacitinib (5 mg zweimal täglich oder 10 mg zweimal täglich) (EMA, 2017).

In der Studie ORAL Start wurde gegen Methotrexat verglichen, in der Studie ORAL Standard gegen Adalimumab oder Placebo, in allen anderen Studien nur gegen Placebo. In allen Zulassungsstudien außer ORAL Start erfolgte für die Patienten, die ursprünglich auf Placebo randomisiert wurden, eine Re-Randomisierung auf einen der beiden Tofacitinib-Arme nach drei bis sechs Monaten.

Die Studie ORAL Start umfasste 956 Patienten, die zuvor noch nicht mit Methotrexat behandelt worden waren. Sie erhielten entweder eine der beiden Dosierungen Tofacitinib oder Methotrexat in einer Dosis, die schrittweise auf maximal 20 mg pro Woche gesteigert wurde. Co-Primäre Endpunkte waren der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des ACR20 sowie als Maß für radiologisch erfassbare Gelenkschäden die mittlere Veränderung des SHS im Vergleich zum Ausgangswert, beides nach sechs Monaten, erhoben. ACR-20-Ansprechen wurde bei 71 % der Patienten mit Tofacitinib 5 mg, bei 76 % mit Tofacitinib 10 mg und bei 51 % mit Methotrexat festgestellt. Der Unterschied der beiden Tofacitinib-Gruppen im Vergleich zu Methotrexat war jeweils statistisch signifikant. Der SHS nahm mit Tofacitinib 5 mg um 0,2 Punkte zu, mit Tofacitinib 10 mg um weniger als 0,1 Punkte sowie mit Methotrexat um 0,8 Punkte zu. Der Unterschied der beiden Tofacitinib-Gruppen im Vergleich zu Methotrexat war jeweils statistisch signifikant (Lee et al., 2014).

Patienten, die auf Methotrexat unzureichend angesprochen hatten, wurden in die Studien ORAL Scan (n = 797) beziehungsweise in die Studie ORAL Standard (n =

717) eingeschlossen. In beiden Studien erhielten die Patienten eine Begleitmedikation mit einer stabilen Dosis Methotrexat. In der Studie ORAL Scan (van der Heijde, 2019) wurden jeweils doppelt so viele Patienten auf einen der Tofacitinib-Arme wie auf Placebo randomisiert (4:4:2). In der Studie ORAL Standard wurden im gleichen Verhältnis wie auf die beiden Tofacitinib-Arme Patienten auf den Vergleichsarm mit Adalimumab randomisiert, und halb so viele auf Placebo (4:4:4:2) (Van Vollenhoven et al., 2012).

Ko-primäre Endpunkte in beiden Studien waren der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des ACR 20 nach sechs Monaten, der Anteil der Patienten mit Remission nach sechs Monaten, definiert als weniger als 2,6 Punkte auf der Skala DAS28-4 (ESR), sowie die Veränderungen der körperlichen Funktion nach 3 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen mit dem HAQ-DI. In der Studie ORAL Scan wurde als weiterer ko-primärer Endpunkt die mittlere Veränderung im modifizierten SHS nach sechs Monaten erhoben.

In der Studie ORAL Scan erreichten den Endpunkt ACR 20 52 % mit Tofacitinib 5 mg, 62 % mit Tofacitinib 10 mg und 25 % mit Placebo. Der Unterschied zwischen den Tofacinitib-Gruppen und Placebo war jeweils statistisch signifikant. Der SHS nahm mit Tofacitinib 5 mg um 0,12 Punkte zu, mit Tofacitinib 10 mg um 0,06 Punkte und mit Placebo um 0,47 Punkte. Dabei war nur der Unterschied zwischen den Gruppen Tofacitinib 10 mg und Placebo statistisch signifikant, nicht aber der zwischen Tofacitinib 5 mg und Placebo. Aus diesem Grund wurden für die Endpunkte Remission nach DAS28-4 (ESR) und HAQ-DI keine Signifikanztests durchgeführt. Nominal lag der Anteil der Patienten mit Remission bei 7 % mit Tofacitinib 5 mg, bei 16 % mit Tofacitinib 10 mg und 2 % mit Placebo. Der HAQ-DI nahm mit Tofacinitib 5 mg um 0,40 Punkte ab, mit Tofacinitib 10 mg um 0,54 Punkte und mit Placebo um 0,15 Punkte (Van Der Heijde et al., 2013).

In der Studie ORAL Standard erreichten den Endpunkt ACR 20 52 % mit Tofacitinib 5 mg, 53 % mit Tofacitinib 10 mg, 47 % mit Adalimumab und 28 % mit Placebo. Der HAQ-DI-Score nahm mit Tofacinitib 5 mg um 0,55 Punkte ab, mit Tofacitinib 10 mg um 0,61 Punkte, mit Adalimumab um 0,49 Punkte und mit Placebo um 0,24 Punkte. Remission nach DAS28-4 (ESR) erreichten 6 % mit Tofacinitib 5 mg, 13 % mit Tofacitinib 10 mg, 7 % mit Adalimumab und 1 % mit Placebo. Für alle Endpunkte waren die Unterschiede zwischen den Gruppen mit Wirkstoffen im Vergleich zu Placebo jeweils statistisch signifikant (Van Vollenhoven et al., 2012).

Patienten, die zuvor unzureichend auf DMARD angesprochen hatten, wurden in die Studien ORAL Solo (n = 610) beziehungsweise ORAL Sync (n = 792) eingeschlossen. In beiden Studien erhielten jeweils doppelt so viele Patienten eine der beiden Tofacitinib-Dosierungen wie Placebo (4:4:2-Randomisierung). In ORAL Solo

(Fleischmann et al., 2012) war keine Begleitmedikation erlaubt, in ORAL Sync (Kremer et al., 2013) erhielten die Patienten eine stabile Hintergrundtherapie mit einem konventionellen synthetischen DMARD, bei rund 80 % handelte es sich um Methotrexat.

In beiden Studien wurden die gleichen ko-primären Endpunkte ausgewertet, jedoch teilweise zu unterschiedlichen Zeitpunkten: In ORAL Solo wurde der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des ACR 20 nach drei Monaten erhoben. Er lag mit Tofacitinib 5 mg bei 60 %, mit Tofacinitib 10 mg bei 66 % und mit Placebo bei 27 %. In ORAL Sync erfolgte die Erhebung nach sechs Monaten. ACR 20 erreichten 52 % mit Tofacinitib 5 mg, 57 % mit Tofacinitib 10 mg und 31 % mit Placebo. Der Unterschied beider Tofacitinib-Dosierungen im Vergleich zu Placebo war in beiden Studien statistisch signifikant.

Der Anteil der Patienten mit Remission nach DAS28-4 (ESR) wurde in ORAL Solo nach drei Monaten erhoben. Der Anteil lag bei 6 % mit Tofacinitib 5 mg, bei 9 % mit Tofacinitib 10 mg und bei 4 % mit Placebo. Allerdings war der Unterschied der beiden Tofacitinib-Dosierungen gegenüber Placebo nicht statistisch signifikant. In ORAL Sync erfolgte die Erhebung dieses Endpunkts nach sechs Monaten. Der Anteil lag mit Tofacinitib 5 mg bei 9 %, mit Tofacinitib 10 mg bei 13 % und mit Placebo bei 3 %. Der Unterschied beider Tofacitinib-Dosierungen im Vergleich zu Placebo war statistisch signifikant.

Die Veränderungen der körperlichen Funktion nach 3 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen mit dem HAQ-DI, wurden in beiden Studien nach drei Monaten erhoben. In ORAL Solo sank der HAQ-DI im Mittel um 0,50 Punkte mit Tofacinitib 5 mg, um 0,57 Punkte mit Tofacinitib 10 mg und um 0,19 Punkte mit Placebo. In ORAL Sync nahm der HAQ-DI im Mittel um 0,44 Punkte mit Tofacinitib 5 mg ab, um 0,53 Punkte mit Tofacitinib 10 mg und um 0,16 Punkte mit Placebo. Der Unterschied beider Tofacitinib-Dosierungen im Vergleich zu Placebo war in beiden Studien statistisch signifikant.

An der Studie ORAL Step nahmen 399 Patienten teil, die zuvor unzureichend auf die Behandlung mit einem TNFα-Inhibitor angesprochen hatten. Sie erhielten als Begleittherapie Methotrexat in einer stabilen Dosis von maximal 25 mg pro Woche. Ko-primäre Endpunkte, jeweils beurteilt nach drei Monaten, waren der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des ACR20, der Anteil der Patienten mit Remission nach DAS28-4 (ESR), sowie die Veränderungen der körperlichen Funktion im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen mit dem HAQ-DI.

ACR20 erreichten 42 % mit Tofacitinib 5 mg, 48 % mit Tofacitinib 10 mg und 24 % mit Placebo. Der HAQ-DI sank im Mittel mit Tofacitinib 5 mg um 0,43 Punkte, mit

Tofacitinib 10 mg um 0,46 Punkte und mit Placebo um 0,18 Punkte. Remission nach DAS28-4 (ESR) erreichten mit Tofacitinib 5 mg 7 %, mit Tofacitinib 10 mg 9 % und mit Placebo 2 %. In allen ko-primären Endpunkten waren die beiden Tofacitinib-Dosierungen Placebo jeweils überlegen.

Nach der Zulassung wurde für die Indikation Rheumatoide Arthritis die randomisierte kontrollierte doppelblinde multizentrische Phase-3b/4-Studie ORAL Strategy veröffentlicht (Fleischmann et al., 2017). Daran nahmen 1146 Patienten teil, die zuvor unzureichend auf eine Behandlung mit Methotrexat angesprochen hatten. Die Studie umfasste drei Studienarme, in denen die Behandlung jeweils über ein Jahr erfolgte: Tofacitinib-Monotherapie (5 mg zweimal täglich), eine Kombinationsbehandlung mit Tofacitinib (5 mg zweimal täglich) und Methotrexat sowie eine Kombinationsbehandlung mit Adalimumab (40 mg alle zwei Wochen) und Methotrexat. Die Dosierungen von Methotrexat entsprachen der der stabilen Dosis, mit der die Patienten bereits vor der Studie behandelt worden waren. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit 50 %-Ansprechen nach den Kriterien des ACR 20 nach sechs Monaten. Die Studie war auf Nicht-Unterlegenheit für die Vergleiche Tofacitinib plus Methotrexat vs. Adalimumab plus Methotrexat, Tofacitinib Monotherapie vs. Tofacitinib plus Methotrexat und Tofacitinib Monotherapie vs. Adalimumab plus Methotrexat angelegt.

Den primären Endpunkt erreichten mit Tofacitinib Monotherapie 38 %, mit Tofacitinib plus Methotrexat 46 % und mit Adalimumab plus Methotrexat 44 %. Nicht-Unterlegenheit konnte für den Vergleich Tofacitinib plus Methotrexat vs. Adalimumab plus Methotrexat gezeigt werden, nicht jedoch für die beiden anderen Vergleiche.

2018 wurde die Zulassung von Tofacinitib um die Indikationen Psoriasis-Arthritis und Colitis ulcerosa erweitert.

Grundlage der Zulassung für Psoriasis-Arthritis waren die beiden pivotalen randomisierten kontrollierten doppelblinden multizentrischen Phase-3-Studien OPAL Broaden und OPAL Beyond. Beteiligt waren erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis.

An der Studie OPAL Broaden (Mease et al., 2017) nahmen 422 Patienten teil, die zuvor unzureichend auf mindestens ein konventionelles synthetisches DMARD angesprochen hatten. Sie erhielten entweder Tofacitinib 5 mg zweimal täglich, Tofacinitib 10 mg zweimal täglich, Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen oder Placebo. Ko-primäre Endpunkte, jeweils beurteilt nach drei Monaten, waren der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des ACR 20 , und die

Veränderungen der körperlichen Funktion im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen mit dem HAQ-DI.

ACR 20 erreichten 50 % der Patienten mit Tofacitinib 5 mg, 61 % mit Tofacinitib 10 mg, 52 % mit Adalimumab und 33 % mit Placebo. Der Unterschied zwischen den beiden Tofacitinib-Dosierungen und Placebo war jeweils statistisch signifikant. Für den Vergleich mit Adalimumab wurde kein Signifikanztest durchgeführt.

Der HAQ-DI-Score nahm mit Tofacinitib 5 mg um 0,35 Punkte ab, mit Tofacitinib 10 mg um 0,40 Punkte, mit Adalimumab um 0,38 Punkte und mit Placebo um 0,18 Punkte. Der Unterschied zwischen den beiden Tofacitinib-Dosierungen und Placebo war jeweils statistisch signifikant. Für den Vergleich mit Adalimumab wurde kein Signifikanztest durchgeführt.

An der Studie OPAL BEYOND (Gladman et al., 2017) nahmen 395 Patienten teil, die zuvor unzureichend auf mindestens einen TNF-alpha-Inhibitor angesprochen hatten. Sie erhielten entweder Tofacitinib 5 mg zweimal täglich, Tofacinitib 10 mg zweimal täglich oder Placebo. Ko-primäre Endpunkte, jeweils beurteilt nach drei Monaten, waren der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des ACR 20 und die Veränderungen der körperlichen Funktion im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen mit dem HAQ-DI.

ACR 20 erreichten 50 % der Patienten mit Tofacinitib 5 mg, 47 % mit Tofacinitib 10 mg und 24 % mit Placebo. Der Unterschied zwischen den beiden Tofacitinib-Dosierungen und Placebo war jeweils statistisch signifikant. Der HAQ-DI-Score nahm mit Tofacinitib 5 mg um 0,39 Punkte ab, mit Tofacinitib um 0,35 Punkte und mit Placebo um 0,14 Punkte. Der Unterschied zwischen den beiden Tofacitinib-Dosierungen und Placebo war jeweils statistisch signifikant.

Der Zulassung für die Indikation Colitis ulcerosa liegen drei pivotale randomisierte kontrollierte doppelblinde multizentrische Phase-3-Studien mit erwachsenen Patienten zugrunde (Sandborn et al., 2017). In allen drei Studien war Remission der primäre Endpunkt, der zu verschiedenen Zeitpunkten ausgewertet wurde. Remission war jeweils definiert als ein Mayo-Gesamtscore von höchstens zwei Punkten, wobei auf keiner Teilskala mehr als ein Punkt und kein Punkt auf der Teilskala rektale Blutungen erreicht werden durften.

Die zweiarmigen Studien OCTAVE Induction 1 und 2 waren identisch aufgebaut und schlossen 598 bzw. 541 Patienten mit moderater bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ein, die auf eine vorherige Behandlung mit einem TNFα-Inhibitor nicht ausreichend angesprochen hatten. Sie erhielten eine Induktionstherapie entweder mit 10 mg Tofacitinib zweimal täglich oder mit Placebo. Primärer Endpunkt war

der Anteil der Patienten mit Remission nach acht Wochen. Diesen Endpunkt erreichten 19 % bzw. 17 % der Patienten mit Tofacitinib und 8 % bzw. 4 % mit Placebo. Der Unterschied zwischen den Gruppen war jeweils statistisch signifikant.

An der dreiarmigen Studie OCTAVE Sustain nahmen 593 Patienten teil, die auf die Induktionstherapie in den Studien OCTAVE Induction 1 oder 2 angesprochen hatten. Sie erhielten eine Erhaltungstherapie mit Tofacitinib entweder in einer Dosis von 5 mg zweimal täglich, 10 mg zweimal täglich oder mit Placebo. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit Remission in Woche 52. Diesen Endpunkt erreichten 34 % der Patienten mit Tofacitinib 5 mg, 41 % mit Tofacinitib 10 mg und 11 % mit Placebo. Der Unterschied der beiden Tofacinitib-Dosierungen gegenüber Placebo war jeweils statistisch signifikant.

In den Zulassungsstudien traten als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse Kopfschmerzen, Infektionen in Nase und Rachen, Durchfall, Übelkeit, Gelenkschmerzen und Hypertonie auf. Die schwerwiegendsten unerwünschten Wirkungen sind schwere und opportunistische Infektionen (EMA, 2017). Die Fachinformation enthält entsprechende Hinweise zum Umgang mit infektionsgefährdeten Patienten sowie zum Vorgehen beim Auftreten von Infektionen. Ebenso weist die Fachinformation auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen, besonders nicht-melanozytärer Hautkrebs hin. Weitere mögliche unerwünschte Wirkungen umfassen Lymphozytopenie, Neutropenie, Abnahme der Hämoglobinwerte, Überempfindlichkeitsreaktionen, teilweise mit schwerwiegendem Ausmaß, sowie eine Erhöhung der Leberenzymwerte sowie Lipidwerte. Berichtet wurden auch Fälle von interstitieller Lungenerkrankung sowie Magen-Darm-Perforationen, wobei eine ursächliche Beteiligung von Tofacinitib aber nicht eindeutig ist (EMA, 2020).

Als Maßnahmen zur Risikominimierung wurde der pU beauflagt, entsprechendes Schulungsmaterial zu entwickeln. Zur Verfügung stehen eine Broschüre und Checkliste für den Arzt sowie ein Patientenpass. Die Materialien informieren über notwendige Vorsichtsmaßnahmen wie Laborkontrollen sowie Anzeichen von schwerwiegenden Nebenwirkungen (EMA, 2017).

Nach der Zulassung erschienen drei Rote-Hand-Briefe. Im März 2019 wies ein Rote-Hand-Brief darauf hin, dass bei Patienten, die im Rahmen einer klinischen Prüfung Tofacinitib 10 mg zweimal täglich erhalten hatten, das Risiko für eine Lungenembolie sowie die Gesamtmortalität angestiegen war (AkdÄ, 2019a). Ein weiterer Rote-Hand-Brief im Mai 2019 führte auf dieser Basis weitere Vorsichtsmaßnahmen auf. Dazu gehört die Kontraindikation für die Dosis von 10 mg zweimal täglich bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Lungenembolien (AkdÄ, 2019b). Ein Rote-Hand-Brief im März 2020 informierte über ein erhöhtes Risiko für venöse

thromboembolische Ereignisse sowie bei Patienten über 65 Jahre über ein erhöhtes Infektionsrisiko. Aus diesem Grund sollte der Einsatz von Tofacitinib bei Patienten über 65 Jahren nur erwogen werden, wenn keine geeignete Alternative zur Verfügung steht (AkdÄ, 2020). Die Fachinformationen wurden entsprechend ergänzt.

Leitlinienempfehlungen

Die S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten von 2018 empfiehlt nach unzureichendem Ansprechen auf zwei konventionelle synthetische DMARD biologische oder zielgerichtete synthetische DMARD in Kombination mit Methotrexat. Gleiches gilt auch bei Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren und/oder hoher Krankheitsaktivität, wenn die Erstlinientherapie mit einem konventionellen synthetischen DMARD nicht anschlägt. Die dabei zur Verfügung stehenden Arzneistoffe, unter anderem Tofacitinib, werden als therapeutisch gleichwertig betrachtet und sollten deshalb nach den jeweiligen Patientencharakteristika ausgewählt werden. Falls die Kombination mit Methotrexat nicht möglich ist, wird als eine von mehreren Optionen für die Monotherapie Tofacinitib genannt (DGRh, 2018).

Die britische NICE-Leitlinie sieht Tofacinitib in der Kombination mit Methotrexat als eine von mehreren Therapieoptionen bei aktiver schwerer rheumatoider Arthritis, wenn die Patienten zuvor auf eine Kombination konventioneller synthetischer DMARD nicht angesprochen haben. In diesen Fällen kann Tofacinitib auch als Monotherapie zum Einsatz kommen, wenn Methotrexat nicht eingesetzt werden kann oder nicht vertragen wird. Die Behandlung sollte über einen Zeitraum von sechs Monaten hinaus nur weitergeführt werden, wenn die Patienten darauf ansprechen (NICE, 2017a).

In der europäischen Leitlinie der *European League Against Rheumatism* (EULAR) von 2019 zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit DMARD werden biologische und zielgerichtete synthetische DMARD, darunter Tofacitinib, als gleichwertige Add-on-Therapie gesehen, wenn die Erstlinien-Behandlung mit einem konventionellen synthetischen DMARD nicht zum gewünschten Therapieziel geführt hat und ungünstige Prognosefaktoren vorliegen (Smolen et al., 2020).

In den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris aus dem Jahr 2017 wird Tofacinitib noch nicht erwähnt (DDG, 2017).

Bei Psoriasis-Arthritis sieht die britische NICE-Leitlinie Tofacinitib als Kombinationstherapie mit Methotrexat als eine von mehreren Therapieoptionen an, wenn drei

oder mehr Gelenke betroffen sind, die Erkrankung auf mindestens zwei andere DMARD oder einen TNF-alpha-Inhibitor nicht ausreichend angesprochen hat oder TNF-alpha-Inhibitoren kontraindiziert sind. Eine Therapie über 12 Wochen hinaus ist nur bei Ansprechen empfohlen (NICE, 2017c).

Nach der deutschen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa ist Tofacinitib eine von mehreren Behandlungsoptionen bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität, die unzureichend auf die Behandlung mit systemischen Steroiden ansprechen bzw. bei denen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten vorliegen. Ebenso sieht die Leitlinie einen Stellenwert von Tofacinitib als eine von mehreren Therapieoptionen bei einer steroidabhängigen Colitis ulcerosa, bei mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit Thiopurinen anspricht, sowie bei unzureichendem Ansprechen auf einen TNFα-Inhibitor (DGVS, 2018).

Die britische NICE-Guideline zur Behandlung der Colitits ulcerosa sieht Tofacinitib als Behandlungsoption bei mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa bei Erwachsenen, wenn konventionelle Therapien oder ein Biologikum nicht vertragen werden, Patienten unzureichend darauf angesprochen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (NICE, 2017b).

In der Leitlinie des American College of Gastroenterology von 2019 wird Tofacinitib als eine von mehreren Behandlungsoptionen bei moderater bis schwerer Colitis ulcerosa betrachtet, entweder als Erstlinien-Therapie oder bei unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit einem TNFα-Inhibitor (Rubin et al., 2019) .

Die Leitlinie der American Gastroenterological Association nennt Tofacinitib als eine von mehreren Behandlungsoptionen bei moderater bis schwerer Colitis ulcerosa und weist darauf hin, dass der Wirkstoff in den USA nur bei unzureichendem Ansprechen auf einen TNF-alpha-Hemmer bzw. Unverträglichkeit zugelassen ist. Tofacinitib ist ebenfalls eine Behandlungsoption bei Patienten, die zuvor auf eine Behandlung mit Infliximab nicht ausreichend angesprochen haben (Feuerstein et al., 2020).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Die frühe Nutzenbewertung von Tofacinitib erfolgte getrennt für die verschiedenen Indikationen. In jeder Indikation wurden der Zusatznutzen zudem getrennt für verschiedene Patientengruppen bzw. Fragestellungen bewertet, für die jeweils unterschiedliche zVT benannt wurden.

In der Indikation rheumatoide Arthritis wurde der ursprüngliche Beschluss im Oktober 2017 gefasst (G-BA, 2017). Dabei wurden drei Patientengruppen mit der jeweiligen zVT definiert:

Als Subgruppe a) wurden Patienten betrachtet, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem konventionellen synthetischen DMARD angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Als zVT wurden für diese Subgruppe alternative konventionelle synthetische DMARD als Mono- oder Kombinationstherapie gewählt.

Für diese Patientengruppe wurde **kein Zusatznutzen** zuerkannt, da der pU keine entsprechende Studie vorgelegt hatte.

Als Subgruppe b) wurden Patienten betrachtet, die zuvor noch keine biologischen DMARD erhalten hatten und für die diese Therapie infrage kommt. Als zVT für diese Subgruppe wurden biologische DMARD (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Golimumab, Abatacept oder Tocilizumab) in Kombination mit Methotrexat herangezogen bzw. je nach Zulassungsstatus auch als Monotherapie bei Unverträglichkeit von Methotrexat.

Der Zusatznutzen wurde in dieser Patientengruppe getrennt für Tofacitinib als Monotherapie (Subgruppe b1) und für Tofacinitib in Kombination mit Methotrexat (Subgruppe b2) bewertet.

Für Subgruppe b1) wurde **kein Zusatznutzen** zuerkannt, da der pU keine entsprechenden Daten vorgelegt hat. Für Subgruppe b2) wurde ebenfalls **kein Zusatznutzen** zuerkannt. Der Beschluss basierte auf Daten aus den Studien ORAL Standard und ORAL Strategy, anhand deren sich in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität gegenüber der zVT Adalimumab plus Methotrexat weder Vor- noch Nachteile zeigten. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigten sich in der Studie ORAL Standard für eine Teilpopulation Nachteile für Tofacitinib plus Methotrexat gegenüber der genannten zVT, jedoch ließ sich dieser Befund in der Studie ORAL Strategy und in der Metaanalyse beider Studien nicht bestätigen. Der Beschluss wurde jedoch bis Mai 2018 befristet, danach konnte der pU Auswertungen der beiden Studien basierend auf den Gesamtpopulationen sowie eine metaanalytische Zusammenfassung vorlegen.

Der erneute Beschluss nach Fristablauf für die Subgruppe b2) erfolgte im November 2018. Dabei wurde erneut **kein Zusatznutzen** zuerkannt. Zu den tragenden Gründen auf der Basis der beiden Studien ORAL Strategy und ORAL Standard zeigten sich in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene

Lebensqualität und Nebenwirkungen keine Vor- oder Nachteile für Tofacinitib plus Methotrexat gegenüber der zVT Adalimumab plus Methotrexat (G-BA, 2018).

Als Subgruppe c) wurden Patienten betrachtet, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlungen mit einem oder mehreren biologischen DMARD angesprochen haben oder diese nicht vertrugen. Als zVT wurde ein Wechsel der Therapie mit biologischen DMARD (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Golimumab, Abatacept oder Tocilizumab) in Kombination mit Methotrexat oder je nach Zulassungsstatus in Monotherapie bei Methotrexat-Unverträglichkeit oder bei schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab herangezogen.

Für diese Subgruppe wurde **kein Zusatznutzen** zuerkannt. In den tragenden Gründen wird ausgeführt, dass der pU zwar Daten aus den Studien ORAL Strategy und ORAL Standard vorgelegt hatte, der Zeitpunkt wurde jedoch als verfristet bewertet und damit wurden die Daten nicht im Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt (G-BA, 2017).

Bei den Beschlüssen in der Indikation Rheumatoide Arthritis folgte der G-BA im Wesentlichen den Gutachten des IQWiG.

Der Beschluss zur Indikation Psoriasis-Arthritis erfolgte im Februar 2019 (G-BA, 2019b).

Als Subgruppe a) wurden dabei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis betrachtet, die auf eine vorangegangene DMARD-Behandlung unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Als zVT für diese Subgruppe wurden ein TNF-alpha-Inhibitor festgelegt (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab oder Infliximab), ggf. in Kombination mit Methotrexat.

Für diese Subgruppe wurde ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** zuerkannt. Dieser Beschluss basiert auf der Studie OPAL BROADEN, in der sich moderate Vorteile für Tofacinitib gegenüber der zVT Adalimumab in einigen, aber nicht allen Morbiditätsendpunkten zeigten. Keine Unterschiede gegenüber der zVT ergaben sich in den Endpunktkategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.

Als Subgruppe b) wurden Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis betrachtet, die auf eine vorangegangene Behandlung mit biologischen DMARD unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Als zVT für diese Subgruppe wurde der Wechsel auf ein anderes biologisches DMARD (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept. Golimumab, Infliximab, Secukinumab oder Ustekinumab) festgelegt, ggf. in Kombination mit Methotrexat.

Für diese Subgruppe wurde **kein Zusatznutzen** zuerkannt, da der pU für diese Patientengruppe keine Daten vorgelegt hatte.

In den Beschlüssen zur Indikation Psoriasis-Arthritis folgte der G-BA im Wesentlichen den Gutachten des IQWiG.

Der Beschluss zur Indikation Colitis ulcerosa wurde ebenfalls im Februar 2019 gefasst (G-BA, 2019a).

Als Subgruppe a) wurden Patienten betrachtet, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt. Als zVT wurde ein TNF-alpha-Inhibitor (Adalimumab, Infliximab oder Golimumab) festgelegt, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien.

Als Subgruppe b) wurden Patienten betrachtet, die auf ein Biologikum (TNF-alpha-Inhibitor oder Integrin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit vorliegt. Als zVT wurde ein TNF-alpha-Inhibitor (Adalimumab, Infliximab oder Golimumab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) festgelegt, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien.

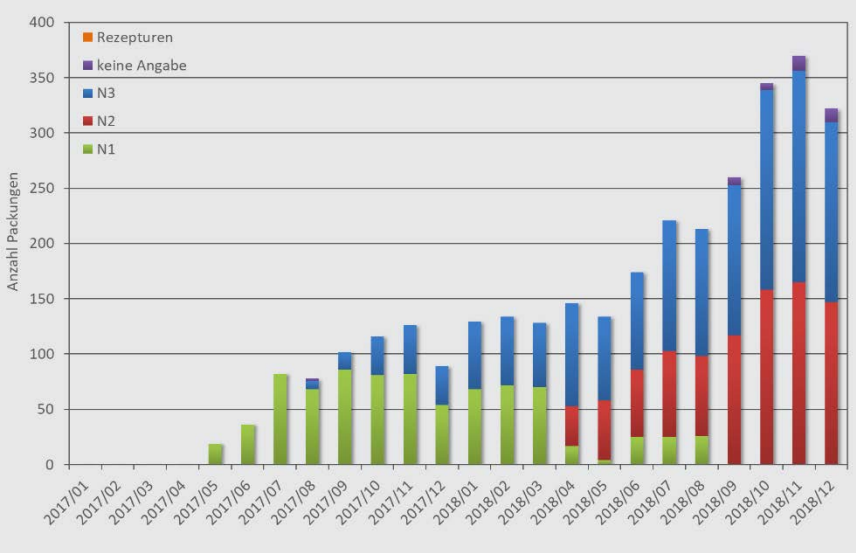
Für beide Subgruppen wurde **kein Zusatznutzen** zuerkannt. Als tragende Gründe wurden angeführt, dass keine Studien vorgelegt wurden, die sich für direkte oder indirekte Vergleiche mit der zVT eigneten.

Die Beschlüsse des G-BA für die Indikation Colitis ulcerosa kamen dabei zum gleichen Ergebnis wie die Gutachten des IQWiG.

Versorgungsanalysen

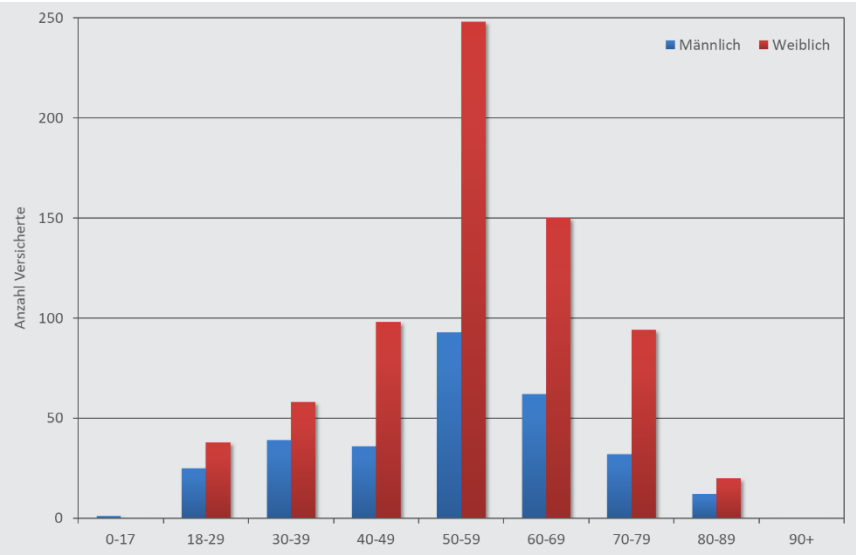
Im betrachteten Zeitraum wurde Tofacitinib in den Packungsgrößen N1, N2 und N3 verordnet. Während zu Beginn vor allem kleinere Packungsgrößen verschrieben wurden, wurden gegen Ende des Zeitraums zunehmen größere Packungen verordnet. Die verordneten Packungen gehen in ihrer Gesamtzahl im Wesentlichen mit den Bruttoumsätzen einher.

Abbildung 4.30.2: Anzahl verordneter Packungen Tofacitinib je Monat nach Packungsgrößen (2017 – 2018)



Passend zu der Indikation wird Tofacitinib im betrachteten Zeitraum wesentlich häufiger an Frauen als Männer verschrieben. Auch die besonders häufige Verordnung im Alter von 50 bis 59 Jahren geht mit der Indikation einher.

Abbildung 4.30.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Tofacitinib nach Alter und Geschlecht (2018)



Quellen

AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2019a). Drug Safety Mail 2019-16. https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2019-16.html, letzter Zugriff: 02.04.2020.

AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2019b). Drug Safety Mail 2019-32. https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2019-32.html, letzter Zugriff: 02.04.2020.

AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2020). Drug Safety Mail 2020-17. https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2020-17.html, letzter Zugriff: 02.04.2020.

atd – arznei-telegramm Datenbank. (2020). Wirkstoff: Tofacitinib. https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?art=mono&nummer=AOHQ&ord=uaw, letzter Zugriff: 02.04.2020.

Boehncke WH & Schön MP (2015). Psoriasis. Lancet 386(9997): 983-994.

DDG – Deutsche Dermatologische Gesellschaft (2017). S3-Leitlinie Therapie der Psoriasis vulgaris. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-001.html, letzter Zugriff: 02.04.2020.

DGRh – Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (2018). S2e-Leitlinie Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. ttps://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/060-004.html, letzter Zugriff: 02.04.2020.

DGVS – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, V. S. (2018). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/021-009.html, letzter Zugriff: 02.04.2020.

EMA – European Medicines Agency (2017). EPAR (Public Assessment Report) Xeljanz®. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz, letzter Zugriff: 02.04.2020.

EMA – European Medicines Agency. (2020). Fachinformation Xeljanz® (Stand Januar 2020). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_en.pdf, letzter Zugriff: 02.04.2020.

Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S et al. (2020). AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology 158(5), 1450–1461.

Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD et al. (2012). Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. New Engl J Med 367(6): 495–507.

Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z et al. (2017). Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. Lancet 390(10093): 457–468.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer: 53–148.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis). https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/287/, letzter Zugriff: 02.04.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (Neubewertung nach Fristablauf: Rheumatoide Arthritis). https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/361/, letzter Zugriff: 02.04.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2019a). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis Ulcerosa). https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/380/, letzter Zugriff: 02.04.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2019b). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis Arthritis). https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/379/, letzter Zugriff: 02.04.2020.

Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A et al. (2017). Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. New Engl J Med 377(16): 1525–1536.

Kremer J, Li ZG, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E et al. (2013). Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: A randomized trial. Ann Intern Med 159(4): 253–261.

Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D et al. (2014). Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. New Engl J Med 370(25): 2377–2386.

Mease P, Hall S, FitzGerald O, Van Der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F et al. (2017). Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. New Engl J Med 377(16): 1537–1550.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2017a). Tofacitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis. NICE. https://www.nice.org.uk/guidance/ta480, letzter Zugriff: 02.04.2020.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2017b). Tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis. NICE. https://www.nice.org.uk/guidance/ta547, letzter Zugriff: 02.04.2020.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence. (2017c). Tofacitinib for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. NICE. https://www.nice.org.uk/guidance/ta543, letzter Zugriff: 02.04.2020.Prescrire Int. (2019). Tofacitinib (Xeljanz) in psoriatic arthritis. Prescrire International 28: 291.

PZ – Pharmazeutische Zeitung (2019). Tofacitinib|Xeljanz|51|2017|. https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/tofacitinibxeljanzr512017/, letzter Zugriff: 20.04.2020.

Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S et al. (2017). Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. New Engl J Med 376(18): 1723–1736.

Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A et al. (2020). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis **2020(0): 1–15.**

Sparks JA (2019). Rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 170(1): ITC1–ITC15.

Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L & Colombel JF (2017). Ulcerative colitis. Lancet 389(10080): 1756–1770. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32126-2

van Der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C et al. (2013). Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: Twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. Arthritis Rheum 65(3): 559–570.

van der Heijde D, Strand V, Tanaka Y, Keystone E, Kremer J, Zerbini C et al. (2019). Tofacitinib in Combination With Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis: Clinical Efficacy, Radiographic, and Safety Outcomes From a Twenty-Four-Month, Phase III Study. Arthritis Rheumatol.71(6): 878-891.

Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Meijide JAG, Wagner S et al. (2012). Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. New Engl J Med 367(6): 508–519.

4.31 Venetoclax

Handelsname: Venclyxto®	**Pharmazeutischer Unternehmer: AbbVie**
Indikation: Chronische lymphatische Leukämie	
ATC-Code: L01XX52	**Markteinführung: Januar 2017**
Darreichungsform: Filmtabletten	**DDD: 0,4 g** ▼

Bewertung

Venetoclax hemmt das B-Zell-Lymphom-2-Protein (BCL-2), indem es an dieses bindet. Das Protein befindet sich in der äußeren Mitochondrienmembran und wirkt antiapoptotisch. Bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ist BCL-2 häufig in den entarteten B-Lymphozyten überexprimiert und vermittelt somit das Überleben der Tumorzellen. Durch Hemmung von BCL-2 bewirkt Venetoclax die Einleitung des programmierten Zelltodes (Fachinformation Venclyxto®, 2020).

Mittlerweile ist Venetoclax für drei Anwendungsgebiete zentral zugelassen. Die erste, damals noch bedingte (Conditional Marketing Authorisation, CMA) Zulassung erhielt es im Dezember 2016 für die Anwendung als Monotherapie. Diese umfasst zum einen die Behandlung von Erwachsenen mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die entweder eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für eine Behandlung mit einem Inhibitor des BCR-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten und zum anderen die Behandlung von Erwachsenen mit CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor BCR-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat (CHMP, 2016). Nach Vorlage weiterer Daten aus der Studie M14-032 wurde im November 2018 eine reguläre Zulassung erteilt (CHMP, 2018b). Seit Oktober 2018 ist Venetoclax zudem zugelassen in Kombination mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben (CHMP, 2018a). Seit März 2020 besteht des Weiteren eine Zulassung in Kombination mit dem Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab für Erwachsene mit nicht vorbehandelter CLL (CHMP, 2020). Venetoclax wurde im Januar 2017 unter dem Namen Venclyxto® auf dem deutschen Markt eingeführt und steht als Filmtablette in den Stärken 10 mg, 50 mg und 100 mg zur Verfügung. Die empfohlenen Dosierschemata unterscheiden sich für die drei zugelassenen Varianten Monotherapie, Kombination mit Rituximab und Kombination mit Obinutuzumab hinsichtlich des Einnahmebeginns und der Einnahmedauer von Venetoclax. Grundsätzlich wird dieses jedoch immer über fünf Wochen hinweg von 20 mg auf 400 mg aufdosiert, wobei während der gesamten fünften Woche bereits die Erhal-

tungsdosis von 400 mg erreicht ist, welche anschließend weiterhin einmal täglich eingenommen wird. Die schrittweise Aufdosierung dient der Verringerung des Risikos für ein Tumor-Lyse-Syndrom. Zudem sollen Patienten zu Beginn der Venetoclax-Therapie eine Prophylaxe mit antiurikämisch wirkenden Substanzen und Flüssigkeitszufuhr bekommen, wobei diese je nach Risiko für ein Tumor-Lyse-Syndrom in Dauer und Umfang variiert. Die Einnahme von Venetoclax sollte mit einer Mahlzeit und immer etwa zur gleichen Zeit erfolgen. Detailliertere Informationen befinden sich in der Langversion dieses Reports und in der Fachinformation (Fachinformation Venclyxto®, 2020).

Die Zulassung von Venetoclax zur Monotherapie basiert auf zwei noch laufenden Studien: der multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-II-Studie M13-982 und der multizentrischen, offenen, unkontrollierten, zweiarmigen Studie M14-032. Eine Zuordnung der einzelnen Studienteilnehmer zu den beiden Teilanwendungsgebieten der Monotherapie – zum einen CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor(BCR)-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen hatten und zum anderen CLL-Patienten ohne 17p-Deletion und TP53-Mutation, die sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des BCR-Signalwegs ein Therapieversagen hatten – ist aufgrund der jeweiligen Einschlusskriterien der beiden Studien nicht möglich.

Die Studie M13-982 (Sponsor: AbbVie, NCT01889186) schloss 158 Patienten mit rezidivierter, refraktärer oder unbehandelter CLL mit 17p-Deletion ein, wobei 71 % der Teilnehmer auch eine TP53-Mutation aufwiesen. Der Anteil unbehandelter Patienten lag lediglich bei 3 %, sodass für diese Subgruppe anhand der Studie keine validen Aussagen getroffen werden können. Im Mittel waren bereits zwei Vortherapien erfolgt. Nur 10 % der Studienteilnehmer waren mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs vorbehandelt. Venetoclax wurde schrittweise aufdosiert und anschließend einmal täglich zu 400 mg appliziert bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder der Beendigung der Studienteilnahme. Primärer Endpunkt war zunächst die Gesamtansprechrate. Im Rahmen der Erweiterung der Kohorte von zunächst 107 auf 158 Patienten wurden zusätzlich sicherheitsrelevante Aspekte wie der Anteil der Patienten mit UAE und die Veränderung von Laborwerten als primäre Endpunkte definiert. Die nachfolgend dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den publizierten Datenschnitt vom 4. April 2017. Eine komplette Remission mit oder ohne vollständige Erholung des Knochenmarks erreichten 20 % der Studienteilnehmer. Weitere 57 % wiesen eine Teilremission auf, sodass die Gesamtansprechrate 77 % betrug. Einer der sekundären Endpunkte war das mittlere progressionsfreie Überleben, welches bei 27,2 Monaten (95 % KI [21,9; nicht ermittelbar]) lag. Das mediane Gesamtüberleben konnte noch nicht ermittelt

werden. Bei 13 % der Patienten trat eine Richter-Transformation auf, die zum Abbruch der Studienteilnahme führte. Zudem beendeten 11 % der Teilnehmer die Venetoclax-Einnahme aufgrund von UAE. Insgesamt hatten 75 % der Patienten schwerwiegende UAE (Grad ≥ 3). Zu den häufigsten zählten Neutropenien (40 %), Infektionen (25 %), Thrombozytopenien und Anämien (jeweils 15 %). Gemäß Laborparametern hatten 5 % ein Tumor-Lyse-Syndrom, jedoch zeigte sich dieses bei keinem der Patienten klinisch (Stilgenbauer et al., 2018). Der Abschluss der Studie soll im November 2020 erfolgen (ClinicalTrials.gov, 2020e).

In die Studie M14-032 (Sponsor: AbbVie, NCT02141282) wurden insgesamt 127 Patienten mit CLL eingeschlossen, die rezidiviert oder refraktär auf eine Behandlung mit einem Inhibitor des BCR-Signalweges sind. Auch bei dieser Studie wurde die Kohorte von ursprünglich geplanten 64 Studienteilnehmern durch eine Protokolländerung erweitert. Es erfolgte eine Unterteilung danach, welchen Inhibitor des BCR-Signalweges sie zuletzt erhalten hatten. Im Arm A war dies Ibrutinib, im Arm B Idelalisib. Einige Patienten hatten bereits beide Wirkstoffe erhalten. Im Arm A waren es 12 % der Patienten, im Arm B 28 %. Im Mittel lag die Anzahl der Vorbehandlungen im Arm A bei vier und im Arm B bei drei. Im Arm A waren 91 Patienten eingeschlossen, von denen 51 % eine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation hatten. Im Arm B waren 36 Patienten, wobei 31 % eine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufwiesen. Standardmäßig wurde Venetoclax für alle Studienteilnehmer innerhalb von fünf Wochen auf 400 mg täglich aufdosiert. Abweichend davon war in der Expansionskohorte auch eine verkürzte Aufdosierung innerhalb von drei Wochen bei Patienten mit hoher Tumorlast möglich (acht Patienten) sowie eine Dosissteigerung auf 600 mg, falls ein Ansprechen ausblieb (vier Patienten). Diese beiden Varianten sind jedoch nicht von der jetzigen Zulassung gedeckt. Die nachfolgend dargestellten Ergebnisse beziehen sich jeweils auf den publizierten Datenschnitt vom 30. Juni 2017. Primärer Endpunkt der Studie ist die Gesamtansprechrate. Sie lag im Arm A bei 65 % und im Arm B bei 67 %. Eine komplette Remission mit oder ohne vollständige Erholung des Knochenmarks erreichten 9 % der Teilnehmer im Arm A und 5 % im Arm B. Zudem wiesen 56 % im Arm A und 58 % im Arm B eine Teilremission auf. Als einer der sekundären Endpunkte wurde das mittlere progressionsfreie Überleben ermittelt, welches im Arm A bei 24,7 Monaten (95 % KI [19,2; nicht ermittelbar]) lag und im Arm B noch nicht erreicht war. Das mittlere Gesamtüberleben konnte in beiden Armen noch nicht ermittelt werden. Bei 5 % der Patienten im Arm A und 6 % im Arm B trat eine Richter-Transformation auf, die zum Abbruch der Studienteilnahme führte. Zudem beendeten im Arm B 7 % der Teilnehmer die Venetoclax-Einnahme aufgrund von UAE. Zu den häufigsten schwerwiegenden UAE (Grad ≥ 3) zählten Neutropenien (51 % bzw. 50 %), Thrombozytopenien (29 % bzw. 25 %), Anämien (29 % bzw. 17 %), Hypokaliämien (5 % bzw. 11 %), Hypophosphatämien (13 % bzw. nicht angegeben)

und Pneumonien (je 6 %). Bei keinem der Patienten zeigte sich klinisch ein Tumor-Lyse-Syndrom (Jones et al., 2018; Coutre et al., 2018). Der Abschluss der Studie M14-032 ist für Dezember 2021 geplant (ClinicalTrials.gov, 2020a).

In beiden Studien werden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter anderem mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Zwar wurden beim G-BA Ergebnisse aus den Datenschnitten vom 15. Juni 2017 (Studie M13-982: 73 Patienten) bzw. 26. Juli 2017 (Studie M14-032: 72 Patienten) vorgelegt, Ergebnisse zur Lebensqualität der Gesamtpopulationen waren jedoch zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses noch nicht publiziert (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, 2018).

Kontrollierte Studien zur Venetoclax-Monotherapie bei CLL fehlen. Derzeit laufen noch zwei multizentrische, offene, einarmige Phase-III-Studien: VENICE-I (Sponsor: AbbVie, NCT02756611), welche als primären Endpunkt die Rate kompletter Remissionen aufweist, und VENICE-II (Sponsor: AbbVie, NCT02980731), welche den Einfluss von Venetoclax auf die Lebensqualität untersucht. Die Studien sollen im April und Juni 2022 abgeschlossen werden (ClinicalTrials.gov, 2020j; Clinical Trials.gov, 2020d).

Die Kombination aus Venetoclax und Rituximab wurde auf Basis der multizentrischen, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie MURANO (Sponsor: Hoffmann-La Roche, NCT02005471) zugelassen. Die Nachbeobachtung läuft noch bis voraussichtlich Ende Juni 2022 (ClinicalTrials.gov, 2020i). Von den 389 Studienteilnehmern mit refraktärer oder rezidivierter CLL wurden 194 in den Venetoclax-Rituximab-Arm (V-R-Arm) und 195 in den Bendamustin-Rituximab-Arm (B-R-Arm) randomisiert. Im B-R-Arm erhielten sieben Patienten keine erste Dosis der Studienmedikation. Alle Patienten hatten eine bis drei Vorbehandlungen erhalten. Im V-R-Arm begann die Behandlung mit der Aufdosierung von Venetoclax. Anschließend wurden für zwei Jahre einmal täglich 400 mg Venetoclax eingenommen. Zudem begann mit dem Ende der Aufdosierungsphase die Rituximab-Gabe. Dieses wurde in sechs 28-Tage-Zyklen appliziert. Im ersten Zyklus erhielten die Teilnehmer im V-R-Arm 375 mg/m^2 KOF Rituximab am Tag 1, in den Zyklen zwei bis sechs 500 mg/m^2 KOF am Tag 1. Im B-R-Arm fand die Behandlung mit beiden Wirkstoffen in 28-Tage-Zyklen statt. Bendamustin wurde über sechs Zyklen jeweils an den Tagen 1 und 2 zu 70 mg/m^2 KOF appliziert. Die Rituximab-Dosierung erfolgte analog zum V-R-Arm. Beim Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten inakzeptabler UAE wurde die jeweilige Medikation beendet. Alle folgenden Studienergebnisse beziehen sich auf den publizierten Datenschnitt vom 8. Mai 2018. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben, welches im V-R-Arm signifikant länger war als im B-R-Arm (HR = 0,16; 95 % KI [0,12; 0,23], $p < 0{,}001$). Der Effekt

war über alle Subgruppen hinweg konsistent außer für asiatische Patienten, welche in dieser Studie nur sehr gering repräsentiert waren. Beim Gesamtüberleben, einem der sekundären Endpunkte, zeigte sich ebenfalls ein Vorteil zugunsten von Venetoclax plus Rituximab (HR = 0,50; 95 % KI [0,30; 0,85], p = 0,0093). Zwei bis drei Monate nach Ende der Kombinationstherapie erreichten 82,5 % im V-R-Arm und 23,1 % im B-R-Arm eine nicht nachweisbare minimale Resterkrankung (weniger als eine CLL-Zelle pro 10.000 Leukozyten).

Im V-R-Arm brachen 15 % die Therapie aufgrund von UAE ab. Schwerwiegende UAE (Grad ≥ 3) traten während der Kombination mit Rituximab bei 74,7 % der Patienten auf, während der anschließenden Venetoclax-Monotherapie-Phase bei 34,5 %. Insgesamt hatten 15 Teilnehmer im V-R-Arm ein tödliches UAE. Vergleiche zum B-R-Arm wurden für diesen Datenschnitt nicht dargestellt (Kater et al., 2019). Gemäß Datenschnitt vom 8. Mai 2017 hatten 82,0 % im V-R-Arm ein schwerwiegendes UAE (Grad ≥ 3) und 70,2 % im B-R-Arm. Numerisch war der Unterschied am größten bei den Neutropenien (57,7 % vs. 38,8 %). Allerdings traten im V-R-Arm zahlenmäßig weniger fieberhafte Neutropenien auf (3,6 % vs. 9,6 %). Infektionen waren ebenfalls numerisch seltener im V-R-Arm zu verzeichnen (17,5 % vs. 21,8 %) (Seymour et al., 2018).

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden für Venetoclax plus Rituximab versus Bendamustin plus Rituximab mittels des Fragebogens EORTC QLQ-30 erfasst, sind allerdings noch nicht vollständig publiziert (ClinicalTrials.gov, 2020i).

Die Zulassung der Kombination aus Venetoclax und Obinutuzumab in der CLL-Erstlinientherapie basiert auf der multizentrischen, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie CLL14 (Sponsoren: Hoffmann-La Roche und AbbVie, NCT02242942). Die Nachbeobachtung läuft noch bis voraussichtlich September 2020 (ClinicalTrials.gov, 2020h). Die 432 Studienteilnehmer mit unvorbehandelter CLL wurden 1:1 randomisiert in den V-O-Arm oder in den Chlorambucil-Obinutuzumab-Arm (C-O-Arm). Davon wiesen im V-O-Arm 8,5 % eine 17p-Deletion auf, im C-O-Arm lag der Anteil bei 7,3 %. Eine TP53-Mutation war bei 11,1 % bzw. 8,3 % der Teilnehmer vorhanden. Vier Patienten im V-O-Arm und zwei im C-O-Arm erhielten keine erste Dosis der Studienmedikation. Diese wurde in beiden Armen über zwölf 28-Tage-Zyklen verabreicht. Obinutuzumab wurde dabei nur in den ersten sechs Zyklen angewendet. Im ersten Zyklus wurden insgesamt 3.000 mg Obinutuzumab appliziert, entweder verteilt auf die Tage 1, 2, 8 und 15 (100 mg – 900 mg – 1.000 mg – 1.000 mg) oder gleichmäßig verteilt auf die Tage 1, 8 und 15. In den darauffolgenden Zyklen zwei bis sechs fand nur noch an Tag 1 eine Gabe von 1.000 mg Obinutuzumab statt. Im V-O-Arm begann am Tag 22 des ersten Zyklus die Venetoclax-Einnahme und wurde über fünf Wochen schrittweise er-

höht. In der fünften Woche lag die Dosis bei 400 mg, welche anschließend bis zum Ende des zwölften Zyklus täglich eingenommen wurde. Im C-O-Arm wurden 0,5 mg Chlorambucil an den Tagen 1 und 15 jedes Zyklus bis zum Ende des zwölften Zyklus eingenommen. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben, bei welchem Venetoclax plus Obinutuzumab überlegen war (HR = 0,35; 95 % KI [0,23; 0,53], p < 0,001). Auch für die beiden Subgruppen der Patienten mit 17p-Deletion bzw. mit TP53-Mutation war der Effekt konsistent. Beim Gesamtüberleben, welches einer der sekundären Endpunkte war, zeigte sich tendenziell ein Nachteil für den V-O-Arm, jedoch war der Unterschied zum C-O-Arm nicht signifikant (HR = 1,24; 95 % KI [0,64; 2,40], p = 0,52). Das mittlere Gesamtüberleben war in beiden Armen noch nicht erreicht. Die Gesamtansprechrate lag bei 84,7 % für Venetoclax plus Obinutuzumab und 71,3 % für Chlorambucil plus Obinutuzumab (OR = 2,3; 95 % KI [1,4; 3,6], p = 0,0007). Ein komplettes Ansprechen erreichten 49,5 % bzw. 23,1 % der Patienten (OR = 3,3; 95 % KI [2,2; 5,1], p < 0,0001).

Für schwerwiegende UAE (Grad ≥ 3) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (78,8 % vs. 76,6 %). Zu den häufigsten zählten Neutropenien (52,8 % vs. 48,1 %), wobei 5,2 % im V-O-Arm und 3,7 % im C-O-Arm fieberhaft waren, Thrombozytopenien (13,7 % vs. 15,0 %), Anämien (8,0 % vs. 6,5 %), Infektionen (17,5 % vs. 15,0 %) und infusionsbedingte Reaktionen (9,0 % vs. 10,3 %). Signifikante Unterschiede zuungunsten von Venetoclax plus Obinutuzumab bestanden für gastrointestinale Beschwerden (8,0 % vs. 3,3 %, p = 0,03) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (11,8 % vs. 5,6 %, p = 0,02). Sekundärmalignome traten bei 13,7 % der Patienten im V-O-Arm und 10,3 % im C-O-Arm auf (Fischer et al., 2019).

In der CLL-14-Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des Fragebogens EORTC QLQ-30 erfasst. Die Daten waren jedoch zum Redaktionsschluss noch nicht publiziert (ClinicalTrials.gov, 2020h).

Derzeit noch laufende Studien zur Kombination aus Venetoclax und Obinutuzumab sind EVOLVE CLL/SLL (Sponsor: National Cancer Institute, NCT04269902), welche sich mit dem Zeitpunkt des Therapiebeginns befasst, und CRISTALLO (Sponsor: Hoffmann-La Roche, NCT04285567), welche Venetoclax plus Obinutuzumab gegen Fludarabin plus Cyclophosphamid plus Rituximab (FCR-Schema) oder Bendamustin plus Rituximab untersucht. Die EVOLVE CLL/SLL-Studie wird voraussichtlich erst im Oktober 2028 abgeschlossen (ClinicalTrials.gov, 2020l). Bei CRISTALLO soll die Datenerhebung hinsichtlich des primären Endpunktes minimale Resterkrankung bis April 2023 beendet sein, die Nachbeobachtung läuft jedoch planmäßig bis Ende Februar 2024 (ClinicalTrials.gov, 2020g).

Das Studienprogramm zu Venetoclax ist insgesamt sehr umfangreich. Ausführlichere Informationen dazu finden sich in der Langversion dieses Reports. Die größte derzeit laufende Studie ist die GAIA-Studie, welche auch den Namen CLL13 trägt (Sponsor: Deutsche CLL Studiengruppe, NCT02950051). Sie untersucht eine Standard-Chemotherapie versus Venetoclax plus Rituximab versus Venetoclax plus Obinutuzumab versus die bisher nicht zugelassene Kombination aus Venetoclax plus Obinutuzumab plus Ibrutinib (Bruton-Kinase-Inhibitor) in der CLL-Erstlinientherapie bei Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation. Die Datenerhebung für die beiden primären Endpunkte – progressionsfreies Überleben und Anteil der Patienten ohne minimale Resterkrankung – soll im Januar 2023 abgeschlossen werden (ClinicalTrials.gov, 2020k). Mehrere Studien prüfen zudem die zum jetzigen Zeitpunkt nicht zugelassene Kombination von Venetoclax mit dem Nukleosid-Analogon Azacitidin bei akuter myeloischer Leukämie (AML), darunter die laufenden Studien VIALE-M (Sponsor: AbbVie, NCT04102020) und VIALE-T (Sponsor: AbbVie, NCT04161885) sowie die kürzlich vorzeitig abgeschlossene, aber noch nicht publizierte Studie VIALE-A (Sponsor: AbbVie, NCT02993523) (ClinicalTrials.gov, 2020b; ClinicalTrials.gov, 2020c; ClinicalTrials.gov, 2020f).

Der G-BA bewertete den Zusatznutzen von Venetoclax bei Erwachsenen mit CLL bisher in drei Verfahren: zwei zur Monotherapie und eines zur Kombinationstherapie mit Rituximab. Ein viertes Bewertungsverfahren für die im März 2020 neu zugelassene Kombination aus Venetoclax und Obinutuzumab in der CLL-Erstlinientherapie soll Mitte Oktober 2020 abgeschlossen werden (G-BA, 2020). Bei der ersten Nutzenbewertung im Juni 2017 hatte Venetoclax den Status als *Orphan*-Arzneimittel, sodass der Zusatznutzen der Monotherapie bereits als belegt galt. Der G-BA stufte den Zusatznutzen auf Basis der nicht-vergleichenden Studien M13-982 und M14-032 als nicht quantifizierbar ein (G-BA, 2017). Nach der Aufhebung des *Orphan*-Arzneimittel-Status erfolgte im Mai 2018 eine Neubewertung der Venetoclax-Monotherapie. Als zVT wurden Ibrutinib, Idelalisib plus Rituximab und *Best-Supportive-Care* (BSC) herangezogen. Der G-BA stellte fest, dass der **Zusatznutzen nicht belegt** ist. Der Beschluss ist befristet bis zum 15. Juni 2022 (G-BA, 2019a). In einem dritten Verfahren wurde die Kombination von Venetoclax mit Rituximab bewertet. Zu Subgruppe a) zählten dabei Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und die bereits mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben. Eine patientenindividuelle Chemo-Immuntherapie unter Auswahl von Bendamustin, Chlorambucil, Fludarabin mit Cyclophosphamid und Ibrutinib mit Bendamustin, jeweils kombiniert mit Rituximab, stellte die zVT dar. Der G-BA differenzierte noch weiter und stellte auf Basis der MURANO-Studie fest, dass für jene Patienten, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** von Venetoclax

vorliegt. Für jene Patienten, für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, stellte der G-BA aufgrund nicht vorhandener Daten **keinen Zusatznutzen** fest. In Subgruppe b) wurden Patienten betrachtet, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben und die eine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist. Die zVT bestand aus Ibrutinib, Idelalisib plus Rituximab oder BSC, letzteres jedoch nur für Patienten, bei denen eine vorangegangene Therapie mit Ibrutinib oder mit Idelalisib plus Rituximab versagt hat. Ein **Zusatznutzen** für Venetoclax plus Rituximab ist gemäß G-BA für diese Subgruppe **nicht belegt** (G-BA, 2019b).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen*	Kosten
erster zugelassener BCL-2-Inhibitor erweitert in Kombination mit Rituximab die Therapieoptionen für bereits vorbehandelte CLL-Patienten	verlängertes Gesamtüberleben für die Kombination mit Rituximab belegt gegenüber Bendamustin plus Rituximab bei Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die mindestens eine vorherige Therapie hatten	Venetoclax plus Rituximab teurer als die zVT außer Ibrutinib plus Bendamustin plus Rituximab

*Aufgrund des noch laufenden Nutzenbewertungsverfahrens zu Venetoclax plus Obinutuzumab und den dadurch fehlenden Angaben zur Anzahl der Patienten in der GKV-Population wurde diese Kombination für die Tabelle nicht berücksichtigt.

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	Mittel der Reserve in Kombination mit Rituximab für vorbehandelte Patienten ohne 17p-Deletion und TP53-Mutation; unklarer Stellenwert der Monotherapie und bei Patienten mit den beiden o.g. Mutationen	In der Erstlinientherapie (Kombination mit Obinutuzumab bzw. Ibrutinib) derzeit aufgrund zu kurzer Nachbeobachtungsdauer bzw. fehlender randomisierter kontrollierter Studien nicht sicher beurteilbar; sehr teuer	Nothing new (Monotherapie)	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungs-tage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Venetoclax			
Monotherapie	**4 Wochen Aufdosierung, dann 1x tgl. 400 mg**	**365**	**1. Jahr: 75.784,98 €** **2. Jahr: 80.518,36 €**
Kombination mit Rituximab	**analog zur Monotherapie** alle 28 Tage in 6 Zyklen[a]	**365** 6	**1. Jahr: 96.408,05 € – 99.631,29 €** **2. Jahr: 80.518,36 €**
zVT zur Monotherapie			
Ibrutinib	1x tgl. 420 mg	365	77.937,28 €
Idelalisib + Rituximab	2x tgl. 150 mg 1x wöch. in 8 Zyklen[b]	365 8	82.904,71 € – 86.809,07 €
Best Supportive Care			patientenindividuell
zVT zur Kombination mit Rituximab			
a) vorbehandelte Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation			
Bendamustin + Rituximab	70 mg /m² KOF an Tag 1 + 2 in 6 Zyklen à 28 Tage alle 28 Tage in 6 Zyklen[a]	12 6	25.936,89 € – 29.160,12 €
Chlorambucil + Rituximab	0,5 mg/kg KG an Tag 1 + 15 in 6 Zyklen à 28 Tage alle 28 Tage in 6 Zyklen[a]	12 6	21.249,98 € – 24.473,21 €
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab	25 mg/m² KOF an Tag 1 – 3 in 6 Zyklen à 28 Tage 250 mg/m² KOF an Tag 1 – 3 in 6 Zyklen à 28 Tage alle 28 Tage in 6 Zyklen[a]	18 18 6	22.836,70 € – 26.059,93 €
Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab	1x tgl. 420 mg 70 mg /m² KOF an Tag 1 + 2 in 6 Zyklen à 28 Tage[c] alle 28 Tage in 6 Zyklen[a]	365 12 6	103.874,16 € – 107.097,40 €
b) vorbehandelte Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation und vorbehandelte Patienten, für die aus anderen Gründen eine Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt ist			
Ibrutinib	1x tgl. 420 mg	365	77.937,28 €
Idelalisib + Rituximab	2x tgl. 150 mg 1x wöch. in 8 Zyklen[b]	365 8	82.904,71 € – 86.809,07 €
Best Supportive Care			patientenindividuell

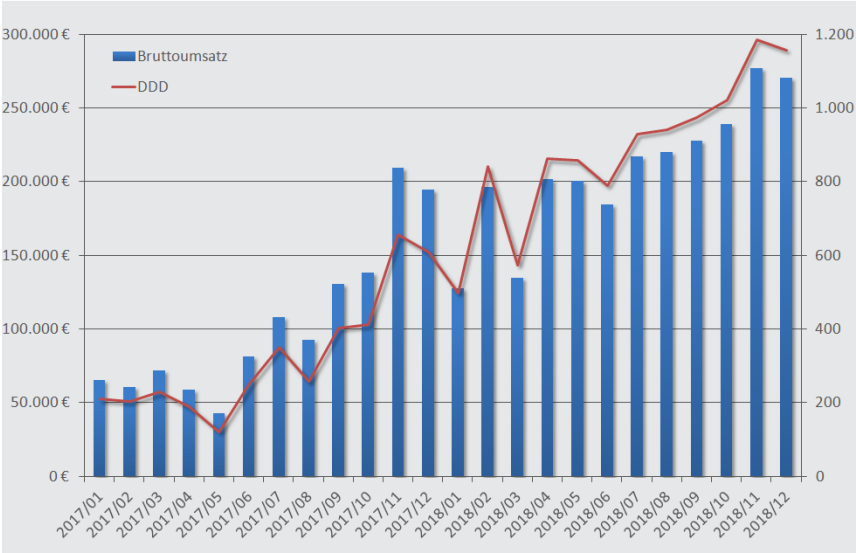
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020
[a] Dosis im ersten Zyklus 375 mg/m², danach 500 mg/m²
[b] jeweils in Woche 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20; Dosis im ersten Zyklus 375 mg/m², danach 500 mg/m²
[c] im ersten Zyklus abweichend an den Tagen 2 und 3

Eine Kostenberechnung für die Kombinationstherapie mit Venetoclax und Obinutuzumab erfolgte nicht, da das entsprechende G-BA-Verfahren zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses noch nicht abgeschlossen war. Der Beschluss wird voraussichtlich Mitte Oktober an dieser Stelle veröffentlicht: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/544/.

Versorgungsanalysen

Nach der Markteinführung im Januar 2017 stiegen die Verordnungs- und Umsatzzahlen für Venetoclax trotz einiger Schwankungen relativ stetig an. Im November 2018 wurde ein Maximum von 1.185 verordneten DDD erreicht, das zu einem Bruttoumsatz von rund 277.000 € führte. Erkennbar ist die Festlegung des Erstattungsbetrages zum 15. Januar 2018, wodurch der Apothekenverkaufspreis um rund 21 % sank (Lauer-Fischer, 2020).

Abbildung 4.31.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Venetoclax nach Monaten (2017 – 2018)



Wirkstoff und Pharmakologie

Die Zielstruktur von Venetoclax ist das B-Zell-Lymphom-2-Protein (BCL-2), welches sich in der äußeren Membran von Mitochondrien befindet. BCL-2 wirkt antiapoptotisch und ist bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) häufig in den entarteten B-Lymphozyten überexprimiert. Somit vermittelt BCL-2 das Überleben der Tumorzellen. Venetoclax bindet an die BH3-Bindungsfurche von BCL-2 und hemmt dieses. Es kommt zu einer Permeabilisierung der äußeren Mitochondrienmembran, zur Aktivierung von Caspasen und letztlich zum programmierten Zelltod (Fachinformation Venclyxto®, 2020).

Zulassung und Präparat

Venetoclax ist zurzeit als Monotherapie, Kombinationstherapie mit Rituximab und Kombinationstherapie mit Obinutuzumab zugelassen. Zunächst erhielt der Wirkstoff im Dezember 2016 auf Empfehlung des CHMP eine bedingte Zulassung (C*onditional Marketing Authorisation*, CMA) für die Anwendung als Monotherapie. Diese umfasste zum einen die Behandlung von Erwachsenen mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die entweder eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten. Zum anderen ist eine Venetoclax-Monotherapie indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat. Die bedingte Zulassung wurde unter der Auflage erteilt, dass der pU weitere Daten aus der damals noch laufenden Studie M14-032 übermittelt (CHMP, 2016). Nach Vorlage der geforderten Daten erhielt Venetoclax im November 2018 eine reguläre Zulassung (CHMP, 2018b). Im Rahmen der Erstzulassung wurde der pU zudem beauflagt, die Ergebnisse der MURANO-Studie zu übermitteln, welche Venetoclax in Kombination mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab untersuchte. Auf Grundlage dieser Studie erfolgte im Oktober 2018 eine Zulassungserweiterung. Venetoclax ist seither auch zugelassen in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben (CHMP, 2018a). Zur gleichen Zeit wurde der Status als *Orphan*-Arzneimittel aufgehoben, den Venetoclax zunächst hatte (EMA, 2018). Eine erneute Zulassungserweiterung erfolgte im März 2020. Seitdem ist Venetoclax ebenfalls zugelassen in Kombination mit dem Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab für Erwachsene mit nicht vorbehandelter CLL (CHMP, 2020).

Der Wirkstoff wurde im Januar 2017 unter dem Namen Venclyxto® auf dem deutschen Markt eingeführt und steht als Filmtablette in den Stärken 10 mg, 50 mg und 100 mg zur Verfügung. Die Einnahme sollte mit einer Mahlzeit und immer etwa zur gleichen Zeit erfolgen. Generell sollen Patienten zu Beginn der Venetoclax-Therapie eine Tumor-Lyse-Syndrom-Prophylaxe mit antiurikämisch wirkenden Substanzen und Flüssigkeitszufuhr bekommen, wobei diese je nach Gesamtzustand des Patienten in Dauer und Umfang variiert. Die empfohlenen Dosierschemata für Venetoclax unterscheiden sich für die drei zugelassenen Varianten Monotherapie, Kombination mit Rituximab und Kombination mit Obinutuzumab. Als Monotherapie wird Venetoclax zunächst über fünf Wochen hinweg von 20 mg auf 400 mg aufdosiert, um das Risiko eines Tumor-Lyse-Syndroms zu verringern. Während der gesamten fünften Woche beträgt die tägliche Dosis bereits 400 mg Venetoclax. Danach werden weiterhin einmal täglich 400 mg eingenommen, bis die

Erkrankung fortschreitet oder der Patient die Therapie nicht mehr verträgt. Soll eine Kombinationstherapie mit Rituximab erfolgen, so wird Venetoclax ebenfalls zunächst über fünf Wochen allein aufdosiert. Anschließend beginnt die kombinierte Anwendung mit Rituximab. Dieses wird in sechs 28-Tage-Zyklen jeweils am Tag 1 appliziert. Im ersten Zyklus beträgt die Dosis 375 mg/m^2, in den darauffolgenden Zyklen 500 mg/m^2. Venetoclax wird ab dem ersten Tag des ersten Rituximab-Zyklus über 24 Monate durchgehend einmal täglich zu 400 mg eingenommen, sofern keine Krankheitsprogression und keine inakzeptable Toxizität auftritt. Bei einer Kombinationstherapie aus Venetoclax und Obinutuzumab beginnt die Therapie zunächst mit Obinutuzumab allein. Dieses wird in sechs Zyklen appliziert, welche je 28 Tage umfassen. Detaillierte Angaben zur Obinutuzumab-Dosierung finden sich in der Fachinformation. Am Tag 22 des ersten Zyklus beginnt die fünfwöchige Aufdosierungsphase von Venetoclax analog zur Monotherapie. Sie dauert dementsprechend bis Tag 28 des zweiten Zyklus. Anschließend werden einmal täglich 400 mg Venetoclax bis zur Vollendung von zwölf 28-Tage-Zyklen eingenommen. In den letzten sechs dieser Zyklen wird Venetoclax folglich ohne Obinutuzumab angewendet (Fachinformation Venclyxto®, 2020).

Informationen zum Indikationsgebiet

Leukämien sind maligne Erkrankungen, die durch Mutationen von Blutzellen entstehen. Die Blutzellen werden in drei Zellreihen unterteilt: Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten, wobei letztere nochmals unterschieden werden in Lymphozyten, Granulozyten und Monozyten. Dementsprechend werden Leukämien eingeteilt in lymphatische (die Lymphozyten und deren Vorstufen betreffende) und myeloische (die Granulozyten, Monozyten, Erythrozyten oder Thrombozyten und deren Vorstufen betreffende) Leukämien. Meistens sind bei myeloischen Leukämien die Vorläuferzellen der Granulozyten betroffen (Yiallouros, 2020). Eine zusätzliche Einteilung erfolgt nach Erkrankungsverlauf in akute und chronische Leukämien.

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) zählt zu den Non-Hodgkin-Lymphomen, wobei immer die Lymphozyten der B-Zellreihe betroffen sind. Es kommt zu einer Vermehrung äußerlich reifer, aber immunologisch funktionsloser B-Lymphozyten. Die CLL wird nach Binet in die Stadien A, B und C eingeteilt. Die Einteilung basiert auf dem Hämoglobinwert, der Thrombozytenzahl und der Anzahl betroffener Regionen (Lymphknoten-, Leber- und Milzvergrößerungen). Eine antineoplastische Therapie erfolgt generell nur bei symptomatischen Patienten. Häufig wird die CLL zufällig durch eine erhöhte Lymphozytenzahl im Blutbild festgestellt. Mit Fortschreiten der Erkrankung treten Schwellungen der Lymphknoten, Vergrößerung von Leber und Milz, Zeichen der Knochenmarkinsuffizienz (z. B.

Anämie) und zum Teil Autoimmun-Zytopenien auf. Zudem kann eine vermehrte Infektneigung gegeben sein.

Teilweise treten bei einer CLL prognostisch ungünstige genetische Veränderungen auf, weshalb vor einer Therapie zusätzlich eine zytogenetische Untersuchung erfolgt. Zu diesen Veränderungen zählen unter anderem die 17p-Deletion, bei der ein Teil der Chromosoms 17 fehlt, und die Mutation des Tumorsuppressor-Gens TP53, welches sich auf Chromosom 17 befindet.

Das mediane Erkrankungsalter der CLL liegt zwischen 70 und 75 Jahren. Sie ist in Mitteleuropa die häufigste leukämische Erkrankung. In Deutschland traten im Jahr 2014 etwa 5.600 Neuerkrankungen auf. Aufgrund der Verschiebung der Altersstruktur in der Bevölkerung ist im Verlauf der Jahre mit einem Anstieg der Fallzahlen zu rechnen. Männer sind deutlich häufiger von einer CLL betroffen als Frauen. Die altersstandardisierte Inzidenz ist für Männer fast doppelt so hoch wie für Frauen (5,5/100.000 Einwohner versus 2,9/100.000 Einwohner im Jahr 2014). Jährlich gibt es in Deutschland etwa 2.000 CLL-Sterbefälle (Jahr 2017: 1.816 CLL-Sterbefälle). Das mittlere Sterbealter entspricht zwar der durchschnittlichen Lebenserwartung bei Geburt, dennoch verkürzt eine CLL die Lebenserwartung. Insgesamt ist die Prognose der CLL relativ gut. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate, welche die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, liegt bei 82,6% für Frauen und 82,4% für Männer (DGHO, 2019; Statistisches Bundesamt, 2017).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Venetoclax-Monotherapie wurde auf Basis zweier noch laufenden Studien zugelassen: der multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-II-Studie M13-982 und der multizentrischen, offenen, unkontrollierten, zweiarmigen Studie M14-032. Aufgrund der jeweiligen Einschlusskriterien der beiden Studien ist eine Zuordnung der einzelnen Studienteilnehmer zu den beiden Teilanwendungsgebieten der Monotherapie – zum einen CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen hatten und zum anderen CLL-Patienten ohne 17p-Deletion und TP53-Mutation, die sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen hatten – nicht möglich.

In die Studie M13-982 (Sponsor: AbbVie, NCT01889186) wurden 158 Patienten mit rezidivierter, refraktärer oder unbehandelter CLL mit 17p-Deletion eingeschlossen, wobei 71 % der Teilnehmer auch eine TP53-Mutation aufwiesen. Lediglich 3 % der Patienten waren nicht vorbehandelt, sodass anhand der Studie für die Monothe-

rapie als Erstlinientherapie keine validen Aussagen getroffen werden können. Diese ist aktuell auch nicht von der Zulassung erfasst. Im Mittel hatten die Studienteilnehmer bereits zwei Vortherapien erhalten. Nur 10 % der Studienteilnehmer waren mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs vorbehandelt. Venetoclax wurde nach einer Aufdosierungsphase einmal täglich zu 400 mg appliziert bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder der Beendigung der Studienteilnahme. Die Aufdosierungsphase betrug zunächst nur vier Wochen, wurde aber durch eine Änderung des Studienprotokolls auf fünf Wochen (20 mg – 50 mg – 100 mg – 200 mg – 400 mg) verlängert. Primärer Endpunkt war zunächst die Gesamtansprechrate. Im Rahmen der Erweiterung der Kohorte von zunächst 107 auf 158 Patienten wurden zusätzlich sicherheitsrelevante Aspekte wie der Anteil der Patienten mit UAE und die Veränderung von Laborwerten als primäre Endpunkte definiert. Die nachfolgend dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den publizierten Datenschnitt vom 4. April 2017. Eine komplette Remission mit oder ohne vollständige Erholung des Knochenmarks erreichten 20 % der Studienteilnehmer. Weitere 57 % wiesen eine Teilremission auf. Die Gesamtansprechrate betrug somit 77 %. Einer der sekundären Endpunkte war das mittlere progressionsfreie Überleben, welches bei 27,2 Monaten (95 % KI [21,9; nicht ermittelbar]) lag. Das mediane Gesamtüberleben konnte noch nicht ermittelt werden. Bei 13 % der Patienten trat eine Richter-Transformation auf, die zum Abbruch der Studienteilnahme führte. Zudem beendeten 11 % der Teilnehmer die Venetoclax-Einnahme aufgrund von UAE. Insgesamt hatten 75 % der Patienten schwerwiegende UAE (Grad ≥ 3). Zu den häufigsten zählten Neutropenien (40 %), Infektionen (25 %), Thrombozytopenien und Anämien (jeweils 15 %). Gemäß Laborparametern hatten 5 % ein Tumor-Lyse-Syndrom, jedoch zeigte sich dieses bei keinem der Patienten klinisch (Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Hillmen P, Seymour JF, Coutre S et al., 2018). Der Abschluss der Studie soll im November 2020 erfolgen (ClinicalTrials.gov, 2020g).

An der Studie M14-032 (Sponsor: AbbVie, NCT02141282) nehmen insgesamt 127 Patienten mit CLL teil, die rezidiviert oder refraktär auf eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalweges sind. Auch bei dieser Studie wurde die Kohorte durch eine Protokolländerung erweitert. Ursprünglich waren nur 64 Studienteilnehmer vorgesehen. Es erfolgte eine Unterteilung danach, welchen Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalweges sie zuletzt erhalten hatten. Im Arm A war dies Ibrutinib, im Arm B Idelalisib. Einige Teilnehmer waren bereits mit beiden Wirkstoffe vorbehandelt. Im Arm A waren es 12 % der Patienten, im Arm B 28 %. Im Mittel lag die Anzahl der Vorbehandlungen im Arm A bei vier und im Arm B bei drei. Im Arm A waren 91 Patienten eingeschlossen, von denen 51 % eine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation hatten. Im Arm B waren 36 Patienten, wobei 31 % eine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufwiesen. Standardmäßig wurde Venetoclax für alle Studienteilnehmer innerhalb von fünf Wochen auf 400 mg

täglich aufdosiert. Abweichend davon war in der Expansionskohorte auch eine verkürzte Aufdosierung innerhalb von drei Wochen bei Patienten mit hoher Tumorlast möglich (acht Patienten) sowie eine Dosissteigerung auf 600 mg, falls ein Ansprechen ausblieb (vier Patienten). Diese beiden Varianten sind entsprechen jedoch nicht der aktuellen Zulassung. Die nachfolgend dargestellten Ergebnisse beziehen sich jeweils auf den publizierten Datenschnitt vom 30. Juni 2017. Primärer Endpunkt der Studie ist die Gesamtansprechrate, welche im Arm A bei 65 % lag und im Arm B bei 67 %. Eine komplette Remission mit oder ohne vollständige Erholung des Knochenmarks erreichten 9 % der Teilnehmer im Arm A und 5 % im Arm B. Zudem wiesen 56 % im Arm A und 58 % im Arm B eine Teilremission auf. Als einer der sekundären Endpunkte wurde das mittlere progressionsfreie Überleben ermittelt, welches im Arm A bei 24,7 Monaten (95 % KI [19,2; nicht ermittelbar]) lag und im Arm B noch nicht erreicht war. Das mediane Gesamtüberleben konnte in beiden Armen noch nicht ermittelt werden. Bei 5 % der Patienten im Arm A und 6 % im Arm B trat eine Richter-Transformation auf, die zum Abbruch der Studienteilnahme führte. Zudem beendeten im Arm B 7 % der Teilnehmer die Venetoclax-Einnahme aufgrund von UAE. Zu den häufigsten schwerwiegenden UAE (Grad ≥ 3) zählten Neutropenien (51 % bzw. 50 %), Thrombozytopenien (29 % bzw. 25 %), Anämien (29 % bzw. 17 %), Hypokaliämien (5 % bzw. 11 %), Hypophosphatämien (13 % bzw. nicht angegeben) und Pneumonien (je 6 %). Bei keinem der Patienten zeigte sich klinisch ein Tumor-Lyse-Syndrom (Jones et al., 2018; Coutre et al., 2018). Der Abschluss der Studie M14-032 ist für Dezember 2021 geplant (ClinicalTrials.gov, 2020a).

Sowohl in der Studie M13-982 als auch in der Studie M14-032 werden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter anderem mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Zwar wurden beim G-BA Ergebnisse aus den Datenschnitten vom 15. Juni 2017 (Studie M13-982: 73 Patienten) bzw. 26. Juli 2017 (Studie M14-032: 72 Patienten) vorgelegt, Ergebnisse zur Lebensqualität der Gesamtpopulationen waren jedoch zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses noch nicht publiziert (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, 2018).

Kontrollierte Studien zur Venetoclax-Monotherapie bei CLL fehlen. Derzeit laufen noch zwei multizentrische, offene, einarmige Phase-III-Studien: VENICE-I (Sponsor: AbbVie, NCT02756611), welche als primären Endpunkt die Rate kompletter Remissionen aufweist, und VENICE-II (Sponsor: AbbVie, NCT02980731), welche den Einfluss von Venetoclax auf die Lebensqualität untersucht. Eingeschlossen sind sowohl Patienten mit als auch ohne 17p-Deletion und TP53-Mutation, ebenso wie Patienten mit und ohne Vorbehandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs. Die Studien sollen im April und Juni 2022 abgeschlossen werden (ClinicalTrials.gov, 2020n; ClinicalTrials.gov, 2020d).

Die Kombination aus Venetoclax und Rituximab wurde auf Basis der multizentrischen, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie MURANO (Sponsor: Hoffmann-La Roche, NCT02005471) zugelassen. Der Abschluss der Nachbeobachtungsphase soll planmäßig Ende Juni 2022 erfolgen (ClinicalTrials.gov, 2020m). Die 389 Studienteilnehmer wiesen eine refraktäre oder rezidivierte CLL auf. Davon wurden 194 in den Venetoclax-Rituximab-Arm (V-R-Arm) und 195 in den Bendamustin-Rituximab-Arm (B-R-Arm) randomisiert. Im B-R-Arm erhielten sieben Patienten keine erste Dosis der Studienmedikation. Alle Patienten hatten eine bis drei Vorbehandlungen erhalten. Für 342 Teilnehmer wurde erhoben, ob diese eine 17p-Deletion aufwiesen, was bei 26,9 % zutraf – 26,6 % im V-R-Arm und 27,2 % im B-R-Arm. Eine TP53-Mutation wiesen 26,3 % von 376 untersuchten Patienten auf – 25,0 % im V-R-Arm und 27,7 % im B-R-Arm. Im V-R-Arm begann die Behandlung mit der Aufdosierung von Venetoclax. Bei 15 von 194 Patienten wurde es abweichend von der jetzigen Fachinformation verkürzt aufdosiert. Erst durch eine Protokolländerung wurde eine fünfwöchige Aufdosierungsphase festgelegt. Ab deren Ende wurden für zwei Jahre einmal täglich 400 mg Venetoclax eingenommen. Zudem begann mit dem Ende der Aufdosierungsphase die Rituximab-Gabe. Dieses wurde in sechs 28-Tage-Zyklen appliziert. Im ersten Zyklus erhielten die Teilnehmer im V-R-Arm 375 mg/m^2 Rituximab am Tag 1, in den Zyklen zwei bis sechs 500 mg/m^2 am Tag 1. Im B-R-Arm fand die Behandlung mit beiden Wirkstoffen in 28-Tage-Zyklen statt. Bendamustin wurde über sechs Zyklen jeweils an den Tagen 1 und 2 zu 70 mg/m^2 appliziert. Die Rituximab-Dosierung erfolgte analog zum V-R-Arm. Beim Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten inakzeptabler UAE wurde die jeweilige Medikation beendet. Alle folgenden Studienergebnisse beziehen sich auf den publizierten Datenschnitt vom 8. Mai 2018. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben, welches im V-R-Arm signifikant länger war als im B-R-Arm (HR = 0,16; 95 % KI [0,12; 0,23], $p < 0,001$). Der Effekt war über alle Subgruppen hinweg konsistent außer für asiatische Patienten, welche in dieser Studie nur sehr gering repräsentiert waren. Im B-R-Arm betrug das mittlere progressionsfreie Überleben 17 Monate, im V-R-Arm war es noch nicht erreicht. Beim Gesamtüberleben, einem der sekundären Endpunkte, zeigte sich ebenfalls ein Vorteil zugunsten von Venetoclax plus Rituximab (HR = 0,50; 95 % KI [0,30; 0,85], $p = 0,0093$). Das mittlere Gesamtüberleben war in beiden Armen noch nicht erreicht. Zwei bis drei Monate nach Ende der Kombinationstherapie erreichten 82,5 % im V-R-Arm und 23,1 % im B-R-Arm eine nicht nachweisbare minimale Resterkrankung (weniger als eine CLL-Zelle pro 10.000 Leukozyten), welche ebenfalls als sekundärer Endpunkt definiert war.

Im V-R-Arm brachen 15 % die Therapie aufgrund von UAE ab. Schwerwiegende UAE (Grad ≥ 3) traten während der Kombination mit Rituximab bei 74,7 % der Patienten auf. Während der anschließenden Venetoclax-Monotherapie-Phase

waren es 34,5 %. Insgesamt hatten 15 Teilnehmer im V-R-Arm ein tödliches UAE. Vergleiche zum B-R-Arm wurden für diesen Datenschnitt nicht dargestellt (Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C et al., 2019). In einem früheren Datenschnitt vom 8. Mai 2017 hatten 82,0 % im V-R-Arm ein schwerwiegendes UAE (Grad ≥ 3) und 70,2 % im B-R-Arm. Numerisch war der Unterschied am größten bei den Neutropenien (57,7 % vs. 38,8 %). Allerdings traten im B-R-Arm zahlenmäßig mehr fieberhafte Neutropenien auf (3,6 % vs. 9,6 %). Infektionen waren ebenfalls numerisch häufiger im B-R-Arm zu verzeichnen (17,5 % vs. 21,8 %) (Seymour et al., 2018).

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden für Venetoclax plus Rituximab versus Bendamustin plus Rituximab in der MURANO-Studie mittels des Fragebogens EORTC QLQ-30 erfasst, sind allerdings noch nicht vollständig publiziert (ClinicalTrials.gov, 2020m).

Die Zulassung der Kombination aus Venetoclax und Obinutuzumab in der CLL-Erstlinientherapie erfolgte auf Grundlage der multizentrischen, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie CLL14 (Sponsoren: Hoffmann-La Roche und AbbVie, NCT02242942). Die Nachbeobachtung läuft noch bis voraussichtlich September 2020 (ClinicalTrials.gov, 2020l). Die 432 Studienteilnehmer mit unvorbehandelter CLL wurden 1:1 randomisiert in den Venetoclax-Obinutuzumab-Arm (V-O-Arm) oder in den Chlorambucil-Obinutuzumab-Arm (C-O-Arm). Davon wiesen im V-O-Arm 8,5 % eine 17p-Deletion auf, im C-O-Arm lag der Anteil bei 7,3 %. Eine TP53-Mutation war bei 11,1 % bzw. 8,3 % der Teilnehmer vorhanden. Vier Patienten im V-O-Arm und zwei im C-O-Arm erhielten keine erste Dosis der Studienmedikation. In beiden Armen erfolgte die Therapie in zwölf 28-Tage-Zyklen. Obinutuzumab wurde dabei nur in den ersten sechs Zyklen angewendet. Im ersten Zyklus wurden insgesamt 3.000 mg Obinutuzumab appliziert, entweder verteilt auf die Tage 1, 2, 8 und 15 (100 mg – 900 mg – 1000 mg – 1.000 mg) oder gleichmäßig verteilt auf die Tage 1, 8 und 15. In den darauffolgenden Zyklen zwei bis sechs fand nur noch an Tag 1 eine Gabe von 1.000 mg Obinutuzumab statt. Im V-O-Arm begann am Tag 22 des ersten Zyklus die Venetoclax-Einnahme und wurde über fünf Wochen schrittweise erhöht. In der fünften Woche lag die Dosis bei 400 mg, welche anschließend bis zum Ende des zwölften Zyklus täglich eingenommen wurde. Im C-O-Arm wurden 0,5 mg Chlorambucil an den Tagen 1 und 15 jedes Zyklus bis zum Ende des zwölften Zyklus eingenommen. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben, bei welchem Venetoclax plus Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil plus Obinutuzumab überlegen war (HR = 0,35; 95 % KI [0,23; 0,53], p < 0,001). Auch für die beiden Subgruppen der Patienten mit 17p-Deletion bzw. mit TP53-Mutation war der Effekt konsistent. Das mittlere progressionsfreie Überleben war noch nicht erreicht. Beim Gesamtüberleben, welches

einer der sekundären Endpunkte war, zeigte sich tendenziell ein Nachteil für den V-O-Arm, jedoch war der Unterschied zum C-O-Arm nicht signifikant (HR = 1,24; 95 % KI [0,64; 2,40], p = 0,52). Das mittlere Gesamtüberleben war in beiden Armen noch nicht erreicht. Es bleibt abzuwarten, ob die finale Auswertung nach Studienabschluss neue Erkenntnisse zum Gesamtüberleben bringt. Die Gesamtansprechrate lag bei 84,7 % für Venetoclax plus Obinutuzumab und 71,3 % für Chlorambucil plus Obinutuzumab (OR = 2,3; 95 KI [1,4; 3,6], p = 0,0007). Ein komplettes Ansprechen erreichten 49,5 % bzw. 23,1 % der Patienten (OR = 3,3; 95 % KI [2,2; 5,1], p < 0,0001).

Für schwerwiegende UAE (Grad ≥ 3) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (78,8 % vs. 76,6 %). Zu den häufigsten zählten Neutropenien (52,8 % vs. 48,1 %), wobei 5,2 % im V-O-Arm und 3,7 % im C-O-Arm fieberhaft waren, Thrombozytopenien (13,7 % vs. 15,0 %), Anämien (8,0 % vs. 6,5 %), Infektionen (17,5 % vs. 15,0 %) und infusionsbedingte Reaktionen (9,0 % vs. 10,3 %). Signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Venetoclax plus Obinutuzumab bestanden für gastrointestinale Beschwerden (8,0 % vs. 3,3 %, p = 0,03) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (11,8 % vs. 5,6 %, p = 0,02). Sekundärmalignome traten bei 13,7 % der Patienten im V-O-Arm und 10,3 % im C-O-Arm auf (Fischer et al., 2019).

In der CLL-14-Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des Fragebogens EORTC QLQ-30 erfasst. Die Daten waren jedoch zum Redaktionsschluss noch nicht publiziert (ClinicalTrials.gov, 2020l).

Derzeit noch laufende Studien zur Kombination aus Venetoclax und Obinutuzumab sind EVOLVE CLL/SLL (Sponsor: National Cancer Institute, NCT04269902), welche sich mit dem Zeitpunkt des Therapiebeginns befasst, und CRISTALLO (Sponsor: Hoffmann-La Roche, NCT04285567), welche Venetoclax plus Obinutuzumab gegen Fludarabin plus Cyclophosphamid plus Rituximab (FCR-Schema) oder Bendamustin plus Rituximab untersucht. Die EVOLVE CLL/SLL-Studie wird voraussichtlich erst im Oktober 2028 abgeschlossen (ClinicalTrials.gov, 2020u). Bei CRISTALLO soll die Datenerhebung hinsichtlich des primären Endpunktes minimale Resterkrankung bis April 2023 beendet sein, die Nachbeobachtung läuft jedoch planmäßig bis Ende Februar 2024 (ClinicalTrials.gov, 2020k).

Das Studienprogramm zu Venetoclax ist sehr umfangreich. Die größte derzeit laufende Studie ist die GAIA-Studie, welche auch den Namen CLL13 trägt (Sponsor: Deutsche CLL Studiengruppe, NCT02950051). Sie untersucht eine Standard-Chemotherapie versus Venetoclax plus Rituximab versus Venetoclax plus Obinutuzumab versus die bisher nicht zugelassene Dreifachkombination aus Venetoclax plus Obinutuzumab plus Ibrutinib (Bruton-Kinase-Inhibitor, BTK-Inhibitor) in der

CLL-Erstlinientherapie bei Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation. Die Datenerhebung für die beiden primären Endpunkte – progressionsfreies Überleben und Anteil der Patienten ohne minimale Resterkrankung – soll im Januar 2023 abgeschlossen werden (ClinicalTrials.gov, 2020q). Die Dreifachkombination aus Venetoclax, Obinutuzumab und Ibrutinib wird auch in den Studien EA9161 (Sponsor: National Cancer Institute, NCT03701282) und A041702 (Sponsor: National Cancer Institute, NCT03737981) zur CLL-Erstlinientherapie eingesetzt und gegen Obinutuzumab plus Ibrutinib verglichen (ClinicalTrials.gov, 2020p; ClinicalTrials.gov, 2020t). Mehrere Studien prüfen weitere derzeit nicht zugelassene Anwendungsgebiete und Wirkstoffkombinationen. Dazu zählt die Zweifachkombination aus Venetoclax und Ibrutinib, welche in der Studie GLOW/CLL3011 (Sponsor: Janssen, NCT03462719) zur Erstlinientherapie bei CLL und kleinzelligem lymphozytischen Lymphom eingesetzt wird (ClinicalTrials.gov, 2020f). Die Kombination findet auch in der SYMPATICO-Studie (Sponsor: Pharmacyclics, NCT03112174) Anwendung, allerdings zur Therapie des Mantelzell-Lymphoms (ClinicalTrials.gov, 2020s). Für die CLL-Erstlinientherapie wird im Rahmen der Studie ACE-CL-311 (Sponsor: Acerta, NCT03836261) Venetoclax plus Acalabrutinib (BTK-Inhibitor) mit und ohne Obinutuzumab im Vergleich zu einer Chemo-Immuntherapie untersucht (ClinicalTrials.gov, 2020r). Die Studie PreVent-ACaLL (Sponsor: Rigshospitalet in Dänemark, NCT03868722) setzt ebenfalls Venetoclax plus Acalabrutinib zur CLL-Erstlinientherapie ein (ClinicalTrials.gov, 2020o). Im Indikationsgebiet der akuten myeloischen Leukämie (AML) wird die Kombination von Venetoclax mit dem Nukleosid-Analogon Azacitidin geprüft. Zum einen laufen die beiden Studien VIALE-M (Sponsor: AbbVie, NCT04102020) und VIALE-T (Sponsor: AbbVie, NCT04161885), zum anderen wurde kürzlich die Studie VIALE-A (Sponsor: AbbVie, NCT02993523) vorzeitig abgeschlossenen, war aber zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses noch nicht publiziert (ClinicalTrials.gov, 2020b; ClinicalTrials.gov, 2020c; ClinicalTrials.gov, 2020i). Eine weitere untersuchte Kombination bei AML ist Venetoclax plus Cytarabin versus Cytarabin allein in der Studie VIALE-C (Sponsor: AbbVie, NCT03069352). Zu dieser Studie lagen zum Redaktionsschluss erste Ergebnisse vor, jedoch noch keine vollständige Publikation. Für den primären Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich kein signifikanter Unterschied (ClinicalTrials.gov, 2020j). In der Indikation Multiples Myelom wurde die BELLINI-Studie (Sponsor: AbbVie, NCT02755597) aufgrund von Sicherheitsbedenken vorzeitig abgebrochen (ClinicalTrials.gov, 2020e). Aktuell läuft in diesem Anwendungsgebiet die CANOVA-Studie (Sponsor: AbbVie, NCT03539744), in welcher Venetoclax mit Dexamethason kombiniert wird (ClinicalTrials.gov, 2020h).

Leitlinienempfehlungen

Venetoclax ist sowohl als Monotherapie als auch als Kombinationstherapie mit Rituximab in der Onkopedia-Leitlinie aufgeführt. In der Erstlinientherapie wird es in Form der Monotherapie nur dann empfohlen, wenn eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation vorliegt und Ibrutinib kontraindiziert ist. In der Zweilinientherapie finden sich Empfehlungen für die Kombinationstherapie mit Rituximab. Bei Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation kann diese als gleichranginge Alternative zu Ibrutinib eingesetzt werden. Sofern jedoch bereits eine Ibrutinib-Vorbehandlung erfolgt ist, stellt Venetoclax plus Rituximab das Mittel der Wahl für die Zweitlinientherapie dar. Für Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation wird ebenfalls unterschieden, ob diese als Vortherapie bereits Ibrutinib erhalten haben. Wenn dies der Fall ist, wird Venetoclax plus Rituximab als Zweitlinientherapie empfohlen. Erfolgte die Vortherapie nicht mit Ibrutinib und liegt eine Progression oder ein Frührezidiv vor, so sind Ibrutinib und die Venetoclax-Kombinationstherapie zwei gleichrangige Optionen. Beim Spätrezidiv wird ebenfalls Venetoclax plus Rituximab empfohlen. Alternativ kann auf Ibrutinib oder nachrangig auf eine Wiederholung der Primärtherapie zurückgegriffen werden. Die erst kürzlich zugelassene Kombination aus Venetoclax und Obinutuzumab hatte zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses (noch) keinen Eingang in die Leitlinie gefunden (DGHO, 2019).

In der S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie wird aktuell nur auf die Venetoclax-Monotherapie eingegangen. Hinsichtlich dieser ist die Empfehlung für die Erstlinientherapie analog zur Onkopedia-Leitlinie. Die Kombinationstherapien mit Rituximab bzw. Obinutuzumab wurden erst nach der im März 2018 erfolgten Herausgabe der S3-Leitlinie zugelassen. Aufgrund der geringeren Aktualität im Vergleich zur Onkopedia-Leitlinie werden die Empfehlungen zur Zweitlinientherapie hier nicht dargestellt (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH), 2018).

Die Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie (*European Society for Medical Oncology*, ESMO) hat Venetoclax im Rahmen eines eUpdates 2017 ebenfalls in die Leitlinie aufgenommen. Auch hier finden sich dementsprechend nur Angaben zur Monotherapie, sowohl in der Erst- als auch in der Zweitlinientherapie. Entsprechend der Zulassung wird der Einsatz in der Erstlinientherapie nur empfohlen, wenn eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation vorliegt und ein Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet ist (ESMO Guidelines Committee, 2017).

Die amerikanische Leitlinie des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) empfiehlt Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab als eine von drei bevorzugten Optionen in der Erstlinientherapie. Des Weiteren wird die Kombination mit Rituximab als eine der bevorzugten Optionen in der Zweitlinientherapie aufgeführt. Die Monotherapie wird bei Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation als weitere Möglichkeit in der Zweitlinientherapie genannt. Bei Patienten mit den genannten genetischen Veränderungen ist sie eine der bevorzugten Optionen in der Zweitlinientherapie (NCCN, 2020).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der G-BA bewertete den Zusatznutzen von Venetoclax bei Erwachsenen mit CLL bisher in drei Verfahren: zwei zur Monotherapie und eines zur Kombinationstherapie mit Rituximab. Ein viertes Bewertungsverfahren war zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses eröffnet, jedoch noch nicht abgeschlossen. Dabei handelt es sich um die Bewertung der im März 2020 neu zugelassenen Kombination aus Venetoclax und Obinutuzumab in der CLL-Erstlinientherapie. Die Beschlussfassung durch den G-BA ist für Mitte Oktober 2020 geplant (G-BA, 2020).

Die erste Nutzenbewertung betraf die Venetoclax-Monotherapie und wurde im Juni 2017 abgeschlossen. Da Venetoclax zum damaligen Zeitpunkt den Status als *Orphan*-Arzneimittel hatte, galt der Zusatznutzen bereits als belegt. Der G-BA beurteilte dessen Ausmaß analog zur Zulassung des Arzneimittels für zwei Subgruppen: jene Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalweges ein Therapieversagen hatten oder für diesen nicht geeignet sind und jene Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die sowohl unter Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalweges ein Therapieversagen hatten. Für beide Subgruppen stufte der G-BA den Zusatznutzen auf Basis der Studien M13-982 und M14-032 als nicht quantifizierbar ein. Gründe dafür waren die jeweils fehlende Kontrollgruppe durch das einarmige Studiendesign und Unklarheiten bezüglich der externen Validität der Studienpopulation für die Zielpopulation gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet, insbesondere bei jenen Patienten, die nicht für die Therapie mit einem B-Zell-Rezeptor-Inhibitor geeignet sind. Ein weiterer Grund war die mögliche informative Zensierung bei den Daten zur Lebensqualität in der Nachbeobachtung, da bei unzureichendem Therapieansprechen die Teilnahme abgebrochen werden konnte und somit nicht auszuschließen ist, dass tendenziell gesündere Patienten nachverfolgt wurden (G-BA, 2017). Nachdem der *Orphan*-Arzneimittel-Status auf Antrag des pU aufgehoben wurde, erfolgte im Mai 2018 eine zweite Nutzenbewertung der Venetoclax-Monotherapie für die beiden bereits beschriebenen Subgruppen, welche zur Aufhebung des Beschlusses aus dem Jahr 2017 führte. Als zVT wurden jeweils Ibrutinib, Idelalisib plus Rituximab und *Best-*

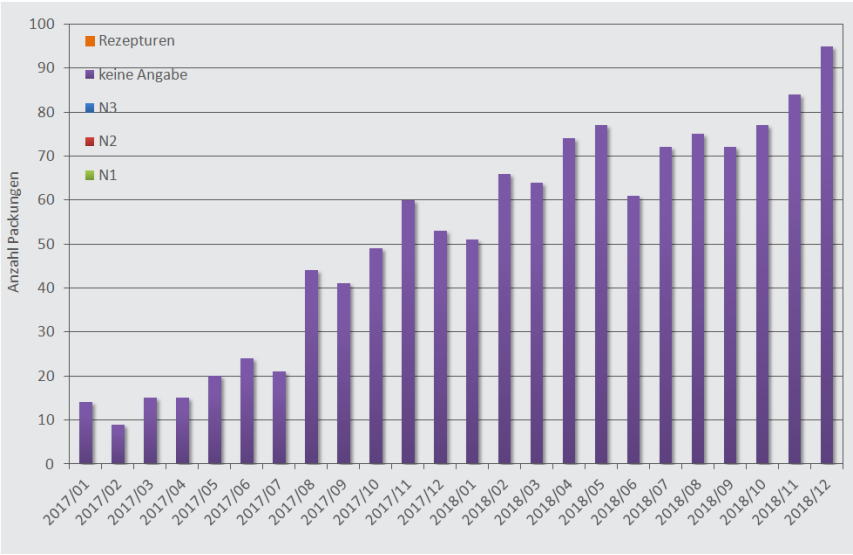
Supportive-Care (BSC) herangezogen. Der G-BA stellte fest, dass für beide Subgruppen der **Zusatznutzen nicht belegt** ist und folgte damit dem Gutachten des IQWiG. Tragender Grund war, dass die herangezogenen Studien M13-982 und M14-032 nicht-vergleichende Studien sind, für deren relevante Teilpopulationen lediglich nicht-adjustierte historische Vergleiche zu Ibrutinib vorgelegt wurden. Beschluss ist befristet bis zum 15. Juni 2022 (G-BA, 2019a).

Zur gleichen Zeit wurde auch die Kombination mit Rituximab bewertet. Die zVT unterschied sich dabei für die beiden betrachteten Subgruppen. Zu Gruppe a) zählten Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und die bereits mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben. Eine patientenindividuelle Chemo-Immuntherapie unter Auswahl von Bendamustin, Chlorambucil, Fludarabin mit Cyclophosphamid und Ibrutinib mit Bendamustin, jeweils kombiniert mit Rituximab, stellte die zVT dar. Der G-BA differenzierte noch weiter und stellte fest, dass für jene Patienten, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** von Venetoclax vorliegt. Basis für diese Entscheidung waren die Ergebnisse einer Teilpopulation der MURANO-Studie. Es ergab sich ein verlängertes Gesamtüberleben im Venetoclax-Arm, jedoch auf Grundlage bis dahin weniger eingetretener Ereignisse. Bezüglich UAE zeigte sich ein Vorteil für Venetoclax plus Rituximab. Hinsichtlich Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität lagen keine zu berücksichtigenden Unterschiede vor. Für jene Patienten, für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, stellte der G-BA aufgrund nicht vorhandener Daten **keinen Zusatznutzen** fest. In Subgruppe b) wurden Patienten betrachtet, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben und die eine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Immun-Chemotherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist. Die zVT bestand aus Ibrutinib, Idelalisib plus Rituximab oder BSC, letzteres jedoch nur für Patienten, bei denen eine vorangegangene Therapie mit Ibrutinib oder mit Idelalisib plus Rituximab versagt hat. Ein **Zusatznutzen** für Venetoclax plus Rituximab ist gemäß G-BA **nicht belegt**, da ausschließlich die Daten der MURANO-Studie vorlagen, in welcher keine vergleichende Untersuchung zur definierten zVT erfolgte. Ein zusätzlich vorgelegter nicht-adjustierter historischer Vergleich zu Ibrutinib war ebenfalls nicht geeignet, um einen Zusatznutzen abzuleiten (G-BA, 2019b).

Versorgungsanalysen

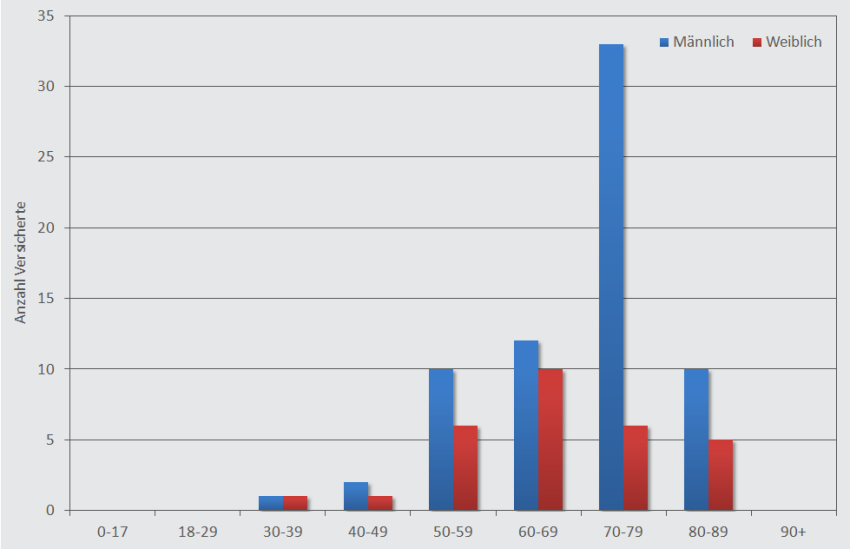
Die Anzahl verordneter Packungen steigt über den gesamten betrachteten Zeitraum nahezu kontinuierlich an von zunächst 14 Packungen Anfang 2017 auf 95 Packungen Ende 2018. Da alle im Handel befindlichen Packungen in keinen Normgrößenbereich fallen, finden sich im Diagramm ausschließlich Packungen mit „keine Angabe“ wieder (Lauer-Fischer, 2020).

Abbildung 4.31.2: Anzahl verordneter Packungen Venetoclax je Monat nach Packungsgrößen (2017 – 2018)



Die Altersverteilung der Versicherten mit mindestens einer Verordnung Venetoclax spiegelt die Tatsache wider, dass das mediane Erkrankungsalter der CLL hoch ist. Betrachtet man alle Altersgruppen gemeinsam, so lässt sich zudem feststellen, dass etwas mehr als doppelt so viele Männer wie Frauen Venetoclax erhalten haben. Auch dies deckt sich näherungsweise mit vorhandenen epidemiologischen Daten zur CLL.

Abbildung 4.31.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Venetoclax nach Alter und Geschlecht (2018)



Quellen

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2018). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Venetoclax (Venclyxto®). Modul 4B. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2778/2018-11-22_Modul4B_Venetoclax.pdf, letzter Zugriff: 30.4.2020.

AMB – Der Arzneimittelbrief (2019). Chronische lymphatische Leukämie: Erstlinientherapie mit neuen Wirkstoffen. Der Arzneimittelbrief. 53(49).

atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2020). Wirkstoff: Venetoclax. https://www.arznei-telegramm.de/, letzter Zugriff: 14.04.2020.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2016). Assessment report Venclyxto. International non-proprietary name: venetoclax. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/venclyxto-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 14.04.2020.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2018a). Assessment report Venclyxto. International non-proprietary name: venetoclax. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/venclyxto-h-c-4106-ii-0008-epar-assessment-report-variation_en-0.pdf, letzter Zugriff: 14.04.2020.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2018b). Assessment report Venclyxto. International non-proprietary name: venetoclax. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/venclyxto-h-c-4106-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf, letzter Zugriff: 14.04.2020.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2020). CHMP group of variations including an extension of indication assessment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/venclyxto-h-c-4106-ii-0023-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf, letzter Zugriff: 25.04.2020.

ClinicalTrials.gov (2020a). A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects With Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02141282, letzter Zugriff: 30.04.2020.

ClinicalTrials.gov (2020b). A Safety and Efficacy Study of Oral Venetoclax Tablets and Injectable Azacitidine Versus Best Supportive Care as Maintenance Therapy in Adult Participants With Acute Myeloid Leukemia in First Remission After Conventional Chemotherapy to Evaluate Improvement in Relapse-Free Survival (VIALE-M). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04102020, letzter Zugriff: 24.04.2020.

ClinicalTrials.gov (2020c). A Study Evaluating Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination With Azacitidine Versus Standard of Care After Allogeneic Stem Cell Transplantation (SCT) in Participants With Acute Myeloid Leukemia (AML) (VIALE-T). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04161885, letzter Zugriff: 24.04.2020.

ClinicalTrials.gov (2020d). A Study Evaluating the Impact of Venetoclax on the Quality of Life for Subjects With Relapsed (Your Cancer Has Come Back) or Refractory (no Response to Previous Cancer Treatments) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) While Receiving Venetoclax Monotherapy (a Single Agent). (VENICE II). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02980731, letzter Zugriff: 24.04.2020.

ClinicalTrials.gov (2020e). A Study Evaluating Venetoclax (ABT-199) in Multiple Myeloma Subjects Who Are Receiving Bortezomib and Dexamethasone as Standard Therapy. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02755597, letzter Zugriff: 25.04.2020.

ClinicalTrials.gov (2020f). A Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03462719, letzter Zugriff: 25.04.2020.

ClinicalTrials.gov (2020g). A Study of the Efficacy of ABT-199 in Subjects With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With the 17p Deletion. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01889186, letzter Zugriff: 30.04.2020.

ClinicalTrials.gov (2020h). A Study of Venetoclax and Dexamethasone Compared With Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (CANOVA). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03539744, letzter Zugriff: 29.04.2020.

ClinicalTrials.gov (2020i). A Study of Venetoclax in Combination With Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Standard Induction Therapy. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02993523, letzter Zugriff: 24.04.2020.

ClinicalTrials.gov (2020j). A Study of Venetoclax in Combination With Low Dose Cytarabine Versus Low Dose Cytarabine Alone in Treatment Naive Patients With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03069352, letzter Zugriff: 24.04.2020.

ClinicalTrials.gov (2020k). A Study to Compare the Efficacy and Safety of a Combined Regimen of Venetoclax and Obinutuzumab Versus Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR)/ Bendamustine And Rituximab (BR) in FIT Patients

With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without DEL (17P) or TP53 Mutation (CRISTALLO). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04285567, letzter Zugriff: 25.04.2020.

ClinicalTrials.gov (2020l). A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + Venetoclax (GDC-0199) Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02242942, letzter Zugriff: 30.04.2020.

ClinicalTrials.gov (2020m). A Study to Evaluate the Benefit of Venetoclax Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (MURANO). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02005471, letzter Zugriff: 30.04.2020.

ClinicalTrials.gov (2020n). A Study to Evaluate the Efficacy of Venetoclax in Relapsed/Refractory Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Including Those With 17p Deletion or TP53 Mutation or Those Who Have Received a Prior B-cell Receptor Inhibitor. (VENICE I). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02756611, letzter Zugriff: 24.04.2020.

ClinicalTrials.gov (2020o). Acalabrutinib and Venetoclax Treatment of Newly Diagnosed Patients With CLL at High Risk of Infection or Early Treatment. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03868722, letzter Zugriff: 25.04.2020.

ClinicalTrials.gov (2020p). Ibrutinib and Obinutuzumab With or Without Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03701282, letzter Zugriff: 25.04.2020.

ClinicalTrials.gov (2020q). Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab + Venetoclax (RVe) Versus Obinutuzumab (GA101) + Venetoclax (GVe) Versus Obinutuzumab + Ibrutinib + Venetoclax (GIVe) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation (GAIA). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02950051, letzter Zugriff: 25.04.2020.

ClinicalTrials.gov (2020r). Study of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With Venetoclax (ABT-199), With and Without Obinutuzumab (GA101) Versus Chemoimmunotherapy for Previously Untreated CLL. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03836261, letzter Zugriff: 24.04.2020.

ClinicalTrials.gov (2020s). Study of Ibrutinib Combined With Venetoclax in Subjects With Mantle Cell Lymphoma (SYMPATICO). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03112174, letzter Zugriff: 25.04.2020.

ClinicalTrials.gov (2020t). Testing The Addition of a New Anti-cancer Drug, Venetoclax, to the Usual Treatment (Ibrutinib and Obinutuzumab) in Untreated, Older Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03737981, letzter Zugriff: 25.04.2020.

ClinicalTrials.gov (2020u). Testing the Effects of Early Treatment With Venetoclax and Obinutuzumab Versus Delayed Treatment With Venetoclax and Obinutuzumab for Newly Diagnosed Patients With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma Who Do Not Have Symptoms, the EVOLVE CLL/SLL Study. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04269902, letzter Zugriff: 25.04.2020.

Coutre S, Choi M, Furman RR, Eradat H, Heffner L, Jones JA et al. (2018). Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. Blood. 131(15): 1704–1711.

DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (2019). Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html, letzter Zugriff: 01.05.2020.

EMA – European Medicines Agency (2018). EU/3/12/1080. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3121080#review-of-designation-section, letzter Zugriff: 14.04.2020.

ESMO Guidelines Committee (2017). eUpdate – Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations. https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia/eupdate-chronic-lymphocytic-leukaemia-treatment-recommendations, letzter Zugriff: 01.05.2020.

Fachinformation Venclyxto® (2020). Fachinformation Venclyxto®, Stand der Information: April 2020. https://www.fachinfo.de/, letzter Zugriff: 23.04.2020.

Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink A-M, Tandon M, Dixon M et al. (2019). Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. The New England journal of medicine. 380(23): 2225–2236.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). 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 – Venetoclax. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4425/2017-06-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-266_TrG.pdf, letzter Zugriff: 15.04.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2019a). 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 – Venetoclax (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5748/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_Aufhebung-Orphan_D-415_TrG.pdf, letzter Zugriff: 15.04.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2019b). 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 – Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5747/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_D-414_TrG.pdf, letzter Zugriff: 15.04.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2020). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab). https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/544/, letzter Zugriff: 20.04.2020.

Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD et al. (2018). Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. The Lancet Oncology. 19(1): 65–75.

Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C et al. (2019). Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 37(4): 269–277.

Lauer-Fischer (2020). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/WEBAPO-InfoSystem/WEBAPO-Infosystem.aspx, letzter Zugriff: 14.04.2020.

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) (2018). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chroni-sche-lymphatische-leukaemie-cll/, letzter Zugriff: 01.05.2020.

NCCN – National Comprehensive Cancer Network (2020). Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll_blocks.pdf, letzter Zugriff: 01.05.2020.

Prescrire Int. (2018). Venetoclax (VENCLYXTO®) and chronic lymphocytic leukaemia. Prescrire International. 27(198): 259–260.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2017). Arzneistoffe: Venetoclax|Venclyxto®|86|2017. https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/venetoclaxvenclyxtor862017/, letzter Zugriff: 14.04.2020.

Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (2018). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg. Springer Verlag.

Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S et al. (2018). Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. The New England journal of medicine. 378(12): 1107–1120.

Statistisches Bundesamt (2017). Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). http://www.gbe-bund.de/oowa921-in-stall/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=97948582&nummer=6&p_sprache=D&p_indsp=99999999&p_aid=28140573, letzter Zugriff: 01.05.2020.

Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Hillmen P, Seymour JF, Coutre S et al. (2018). Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 36(19): 1973–1980.

Yiallouros M (2020). Acute myeloid leukaemia (AML) - Brief information. https://www.kinderkrebsinfo.de/e9031/e9035/e9952/e77137/index_eng.html, letzter Zugriff: 01.05.2020.

5 Diskussion

In Tabelle 5.1 wurden die Ergebnisse des Innovationsreportes 2020 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.

Das Jahr 2017 war im Bezug auf neue Arzneimittel ein durchschnittliches Jahr (siehe auch Kapitel 1). Ingesamt wurden in Deutschland 34 neue Wirkstoffe für die Arzneimitteltherapie der Patienten angeboten, acht entfielen auf *Orphan*-Arzneimittel. Ein Großteil der Mittel, nämlich 19 Produkte, entfiel auf bekannte Wirkstoffe in neuen Indikationen, fünf waren Kombinationspräparate mit bekannten Wirkstoffen in neuer Zusammensetzung.

Nicht alle Mittel sind in den Innovationsreport 2020 aufgenommen worden, weil einige neue Produkte nur in einer sehr speziellen Indikation zugelassen wurden, die im ambulanten Bereich nur selten vorkommt. Dies sind z. B. Follitropin delta (Rekovelle®) zur kontrollierten ovariellen Stimulation multipler Follikel bei Frauen für assistierte Reproduktionstechnik, die Kombination aus Ceftazidim und Avibactam (Zavicefta®) zur Behandlung von komplizierten abdominellen Infektionen oder das Mittel Landiolol (Rapibloc®), das nur bei bestimmten Herzrhythmusstörungen eingesetzt wird. Der Wirkstoff Cenegermin (Oxervate®), der zur Behandlung der neurotrophen Keratitis zugelassen wurde, ist zwar Teil unserer Auswertungen, er wurde aber in der Zwischenzeit vom Markt genommen. Letzteres gilt auch für den Wirkstoff Rolapitant.

Zehn dieser neuen Mittel und damit 32 % gehören zum Therapiebereich Onkologie, auch die dann folgenden sieben Mittel aus dem Bereich der Immunsuppresiva werden u.U. in der Onkologie eingesetzt. Danach folgen jeweils zwei oder ein Produkt aus unterschiedlichen Indikationsbereichen (siehe Tabelle 5.2).

Betrachtet man nun die Bewertungen der Mittel, die neben der vorliegenden Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit auch die Aspekte „Verfügbare Therapien“ und „Kosten“ berücksichtigen (siehe Tabelle 5.1), so ergibt sich ein ausgeprochen differenziertes Bild – bei etwa der Hälfte (15/48 %) der 31 neuen Arzneimittel kann der Status „(Zusatz-)Nutzen“ nicht erkannt werden (rote Ampel), es sind also keine Arzneimittel, die einen Fortschritt in der Behandlung von Patienten möglich machen, bei neun der Mittel (29 %) sind Einschränkungen bezüglich der therapeutischen Nutzens erkennbar (gelbe Ampel) und insgesamt sieben der Mittel (etwa 23 %) schneiden in diesem Bereich positiv ab (grüne Ampel).

Bei der Betrachtung des Gesamtscores, der sich aus allen drei genannten Kriterien (Verfügbare Therapien, (Zusatz-)Nutzen, Kosten) mit unterschiedlicher Gewichtung (siehe Methodik) ergibt, fällt das Ergebnis noch leicht schlechter aus. Danach werden zwar acht Wirkstoffe mit einer grünen Ampel bewertet, aber nur noch sieben mit einer gelben Ampel. Der überwiegende Anteil, nämlich 16 Wirkstoffe fällt in den roten Ampelbereich (siehe Tabelle 5.4 und 5.5). Gegenüber den Ergebnissen des Innovationsreportes 2019 haben sich vor allem die Ergebnisse bei den *Orphan*-Arzneimitteln verbessert – statt im Jahr 2019, in dem nur eine grüne Ampel vergeben werden konnte, sind es in diesem Jahr drei Wirkstoffe, die mit dieser Bewertung abschließen, daneben drei gelbe und zwei rote Ampeln. Bei den Nicht-*Orphan*-Arzneimitteln hat sich eine geringe Veränderung ergeben, insgesamt werden prozentual weniger Arzneimittel mit einer grünen Ampel bewertet, nämlich nur 21,7 %. Im Jahr zuvor waren es 23,5 % der neuen Wirkstoffe – das therapeutische Repertoire hat damit in seiner Qualität nicht unbedingt zugenommen.

Interessant ist in diesem Zusammenhang allerdings das Ergebnis, dass auch viele der schlechter bewerteten Mittel relativ rasch in Leitlinien oder Therapieempfehlungen genannt wurden (siehe Tabelle 5.1). Darunter waren auch solche mit durchgängig roten Ampelbewertungen. Insgesamt gab es bei 16 neuen Mitteln solche Empfehlungen, darunter nur drei Mittel, die mit einer grünen Ampel bewertet wurden. Für die im Jahre 2017 zugelassenen Arzneimittel wurde in drei Fällen mindestens ein „Rote-Hand-Brief“ verschickt (Tofacitinib drei „Rote-Hand-Briefe“), um auf ein neu erkanntes Risiko hinzuweisen und es gab fünf „Blaue Hand-Briefe“, mit denen Ärzte und Apotheker auf neue Informationen hingewiesen werden, die den Patienten mitgeteilt werden sollten.

Tabelle 5.1: Zusammenfassung der Wirkstoffbewertungen (neue Wirkstoffe des Jahres 2017) nach dem im Report genutzten Ampelschema

Wirkstoff	pU	Bewertung			Eingang in Leitlinien (nur bei mind. einer positiven Empfehlung)	Besonderheiten
		Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten		
Baricitinib	Lilly	🔴⚪⚪	🔴⚪⚪	⚪🟡⚪	DGRh, NICE, EULAR (eine von mehreren Therapieoptionen)	Blaue Hand
Cladribin	Merck	🔴⚪⚪	🔴⚪⚪	⚪🟡⚪	NICE, ECTRIMS/EAN (eine von mehreren Therapieoptionen)	Blaue Hand
Dimethylfumarat	Almirall Hermal GmbH	🔴⚪⚪	🔴⚪⚪	⚪🟡⚪		
Etelcalcetid	Amgen	🔴⚪⚪	🔴⚪⚪	⚪🟡⚪		
Glecaprevir/ Pibrentasvir	AbbVie	🔴⚪⚪	🔴⚪⚪	⚪🟡⚪	DGVS, EASL	Erweiterung der Zulassung für Jugendliche ab einem Alter von zwölf Jahren
Lonoctocog alfa	CSL Behring	🔴⚪⚪	🔴⚪⚪	⚪🟡⚪		
Nabilon	AOP Orphan Pharmaceuticals AG	⚪🟡⚪	🔴⚪⚪	🔴⚪⚪		
Niraparib (O)	TESARO (Anbieter in D: GlaxoSmith-Kline)	⚪🟡⚪	🔴⚪⚪	⚪⚪⚪	ESMO, NCCN, NICE, DGHO	G-BA-Beschluss befristet fürs Orphan-Arzneimittel; danach Überschreitung der 50-Mio-Euro-Grenze und Neubewertung
Nonacog beta pegol	Novo Nordisk	🔴⚪⚪	🔴⚪⚪	⚪🟡⚪		
Obeticholsäure (O)	Intercept Pharma Deutschland GmbH	⚪⚪🟢	🔴⚪⚪	⚪⚪⚪		RHB
Ribociclib	Novartis	🔴⚪⚪	🔴⚪⚪	🔴⚪⚪	NICE, ESMO (eine von mehreren Therapieoptionen)	Erweiterung der Zulassung auf prä-/perimenopausale Frauen bzw. Kombination mit Fulvestrant November 2018 G-BA mehrere Beschlüsse, teilweise befristet, neue Beschlussfassung August 2020

Wirkstoff	pU	Bewertung			Eingang in Leitlinien (nur bei mind. einer positiven Empfehlung)	Besonderheiten
		Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten		
Rolapitant	TESARO	🔴⚪⚪	🔴⚪⚪	⚪⚪⚪		
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir	Gilead Sciences	🔴⚪⚪	🔴⚪⚪	🔴⚪⚪	DGVS, EASL	
Tivozanib	EUSA Pharma	🔴⚪⚪	🔴⚪⚪	⚪⚪🟢		
Tofacitinib	Pfizer	🔴⚪⚪	🔴⚪⚪	⚪🟡⚪	rheumatoide Arthritis: DGRh, NICE, EULAR (eine von mehreren Therapieoptionen) Psoriasis-Arthritis: NICE (eine von mehreren Therapieoptionen), Colitis ulcerosa: DGVS, NICE, ACG, AGA (eine von mehreren Therapieoptionen)	Erweiterung der Zulassung Psoriasis-Arthritis (Juni 2018), Colitis ulcerosa (Juli 2018). G-BA mehrere Beschlüsse. Blaue Hand, 3 RHB
Alectinib	Roche	⚪⚪🟢	⚪🟡⚪	⚪🟡⚪	ESMO, NCCN, NICE, DGHO	Eine Indikationserweiterung; in zwei Indikationen bewertet;
Atezolizumab	Roche	⚪🟡⚪	⚪🟡⚪	⚪🟡⚪		
Avelumab (O bis Oktober 2019)	Merck Serono	⚪🟡⚪	⚪🟡⚪	⚪⚪⚪	mMCC: NCCN, NICE, DKG; RCC: NCCN, DGHO	bedingte Zulassung (CMA); eine Indikationserweiterung; zweite und Bewertung (neue Indikation bzw. Aufhebung des *Orphan*-Status) stehen noch aus); Blaue Hand
Brodalumab	Leo Pharma	🔴⚪⚪	⚪🟡⚪	⚪🟡⚪	NICE, AAD (eine von mehreren Therapieoptionen)	Drug Safety Mail: möglicher Zusammenhang mit Verschlechterung/ Erstmanifestation CED
Cenegermin (O)	Dompé Farmaceutici S.p.A.	⚪⚪🟢	⚪🟡⚪	⚪⚪⚪		
Ixazomib (O)	Takeda	⚪🟡⚪	⚪🟡⚪	⚪⚪⚪	ESMO, NCCN, ASCO, NICE, DGHO	bedingte Zulassung (CMA); G-BA-Beschluss befristet;

Wirkstoff	pU	Bewertung			Eingang in Leitlinien (nur bei mind. einer positiven Empfehlung)	Besonderheiten
		Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten		
Meningokokken-B-Impfstoff	Pfizer	🔴⚪⚪	⚪🟡⚪	🔴⚪⚪	STIKO-Empfehlung für Risikogruppen ab 10 Jahren	
Reslizumab	Teva	🔴⚪⚪	⚪🟡⚪	⚪🟡⚪		
Sarilumab	Sanofi	🔴⚪⚪	⚪🟡⚪	⚪🟡⚪	DGRh, NICE, EULAR (eine von mehreren Therapieoptionen)	Blaue Hand
Dupilumab	Sanofi Aventis Gruppe	⚪⚪🟢	⚪⚪🟢	🔴⚪⚪		
Guselkumab	Janssen	⚪🟡⚪	⚪⚪🟢	⚪🟡⚪	NICE, AAD (eine von mehreren Therapieoptionen)	
Inotuzumab Ozogamicin (O)	Pfizer	⚪⚪🟢	⚪⚪🟢	⚪⚪⚪		
Ixekizumab	Lilly	⚪🟡⚪	⚪⚪🟢	⚪🟡⚪	NICE, AAD (eine von mehreren Therapieoptionen)	Erweiterung der Zulassung auf Psoriasis-Arthritis im Dezember 2017; G-BA zwei Beschlüsse; Drug Safety Mail: möglicher Zusammenhang mit Verschlechterung/ Erstmanifestation CED
Midostaurin (O)	Novartis	⚪⚪🟢	⚪⚪🟢	⚪⚪⚪		
Nusinersen (O)	Biogen	⚪⚪🟢	⚪⚪🟢	⚪⚪⚪	NICE (nur für einige SMA-Typen; befristet)	G-BA-Beschluss befristet bis Juli 2024, 1 RHB
Venetoclax	AbbVie	⚪🟡⚪	⚪⚪🟢	⚪🟡⚪		

Die folgende Tabelle 5.2 zeigt die Verteilung der Indikationsbereiche für die in 2017 neu zugelassenen Arzneimittel. Man darf gespannt sein, wann z. B. wieder neue Antidepressiva oder Neurologika (z. B. Antidementiva) oder ambulant anwendbare Antibiotika in diesen Aufstellungen erscheinen und damit verdeutlichen, dass es auch weitere Indikationen gibt, in denen ein erheblicher Bedarf für neue und therapeutisch innovative Medikamente besteht.

Tabelle 5.2: Untersuchte ATC-Gruppen nach Häufigkeit

Untersuchte ATC-Gruppen nach Häufigkeit		
L01	Antineoplastische Mittel	10
L04	Immunsuppressiva	7
A04	Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	2
B02	Antihämorrhagika	2
J05	Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	2
A05	Gallen- und Lebertherapie	1
D05	Antipsoriatika	1
D11	Andere Dermatika	1
H05	Calciumhomöostase	1
J07	Impfstoffe	1
M09	Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems	1
R03*	Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	1
S01	Ophthalmika	1
	Gesamt	**31**

* weitere ATC-3-Gruppe nach WIdO

Die Ampelübersicht für die 2017 neu zugelassenen Arzneimittel, die in diesem Innovationsreport 2020 einer Bewertung unterzogen wurden, zeigt deutliche Veränderungen gegenüber den Bewertungen des Vorjahres. Der prozentuale Anteil der „grünen Ampeln“ bei den *Orphan*-Arzneimitteln ist angestiegen, während bei den Nicht-*Orphan*-Arzneimitteln eine relative Verschlechterung eingetreten ist. Dennoch sind überraschenderweise über die Hälfte aller neuen Arzneimittel des Jahres 2017 in der Zwischenzeit in Leitlinien und Therapieempfehlungen genannt – die Entscheidung ist unter Berücksichtigung von Evidenz und Effizienz bei vielen Mitteln nicht nachvollziehbar. In der Gesamtübersicht ergibt sich allerdings ein annähernd ähnliches Ergebnisbild zum Vorjahr: Jeweils ein Viertel aller Mittel erreicht ein positives und eingeschränkt positives Ergebnis, die Hälfte der neuen Mittel wird dagegen mit einer roten Ampel bewertet (Tabelle 5.3).

Tabelle 5.3: Vergleich der Ampeln der 2017 neu zugelassenen Arzneimittelwirkstoffe im Vergleich zu 2016

	Grün Jahr 2017	Grün Jahr 2016	Gelb Jahr 2017	Gelb Jahr 2016	Rot Jahr 2017	Rot Jahr 2016
Wirkstoffe mit *Orphan*-Zulassung n 2017= 8 n 2016= 6	3 (37,5 %)	1 (16,7 %)	3 (37,5 %)	0 (0 %)	2 (25,0 %)	5 (83,3 %)
Nicht-*Orphan*-Wirkstoffe (davon ein Impfstoff) n 2017= 23 n 2016 = 17	5 (21,7 %)	4 (23,5 %)	4 (17,4 %)	4 (23,5 %)	14 (60,9 %)	9 (52,9 %)
Gesamt n 2017= 31 n 2016= 23	8 (25,8 %)	5 (21,7 %)	7 (22,6 %)	4 (17,4 %)	16 (51,6 %)	14 (60,9 %)

In der Tabelle 5.6 ist dieses Gesamtergebnis nach Ampelfarben geordnet dargestellt.

Tabelle 5.4: Gesamt-Score Innovationsbewertung

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten	Gesamt-Score
Baricitinib Brodalumab Cladribin Dimethylfumarat Etelcalcetid Glecaprevir/Pibrentas-vir Lonoctocog alfa Meningokokken-B-Impfstoff Nonacog beta pegol Reslizumab Ribociclib Rolapitant Sarilumab Sofosbuvir/Velpatas-vir/Voxilaprevir Tivozanib Tofacitinib	Baricitinib Cladribin Dimethylfumarat Etelcalcetid Glecaprevir/Pibrentas vir Lonoctocog alfa Nabilon Nonacog beta pegol Ribociclib Rolapitant Sofosbuvir/Velpatas-vir/Voxilaprevir Tivozanib Tofacitinib (Rheuma-toide Arthritis und Colitis ulcerosa)	Dupilumab Meningokokken-B-Impfstoff Nabilon Ribociclib Sofosbuvir/Velpatas-vir/Voxilaprevir	Baricitinib (1) Cladribin (1) Dimethylfumarat (1) Etelcalcetid (1) Glecaprevir/Pibrentas-vir (1) Lonoctocog alfa (1) Meningokokken-B-Impfstoff (2) Nabilon (1) Nonacog beta pegol (1) Ribociclib (0) Rolapitant (0) Sofosbuvir/Velpatas-vir/Voxilaprevir (0) Tofacitinib (1) Tivozanib (2)
Atezolizumab Guselkumab Ixekizumab Nabilon Venetoclax	Alectinib Atezolizumab Brodalumab Meningokokken-B-Impfstoff Reslizumab Sarilumab Tofacitinib (Psoriasis-Arthritis)	Alectinib Atezolizumab Baricitinib Brodalumab Cladribin Dimethylfumarat Etelcalcetid Glecaprevir/Pibrentas vir Guselkumab Ixekizumab Lonoctocog alfa Nonacog beta pegol Reslizumab Sarilumab Tofacitinib Venetoclax	Atezolizumab (4) Brodalumab (3) Reslizumab (3) Sarilumab (3)
Alectinib Dupilumab	Dupilumab Guselkumab Ixekizumab Venetoclax	Tivozanib	Alectinib (5) Dupilumab (6) Guselkumab (6) Ixekizumab (6) Venetoclax (6)

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
	Niraparib Obeticholsäure		Niraparib (1) Obeticholsäure (2)
Avelumab Ixazomib Niraparib	Avelumab Cenegermin Ixazomib		Avelumab (3) Cenegermin (4) Ixazomib (3)
Cenegermin Inotuzumab Ozogamicin Midostaurin Nusinersen Obeticholsäure	Inotuzumab Ozogamicin Midostaurin Nusinersen		Inotuzumab Ozogamicin (6) Midostaurin (6) Nusinersen (6)

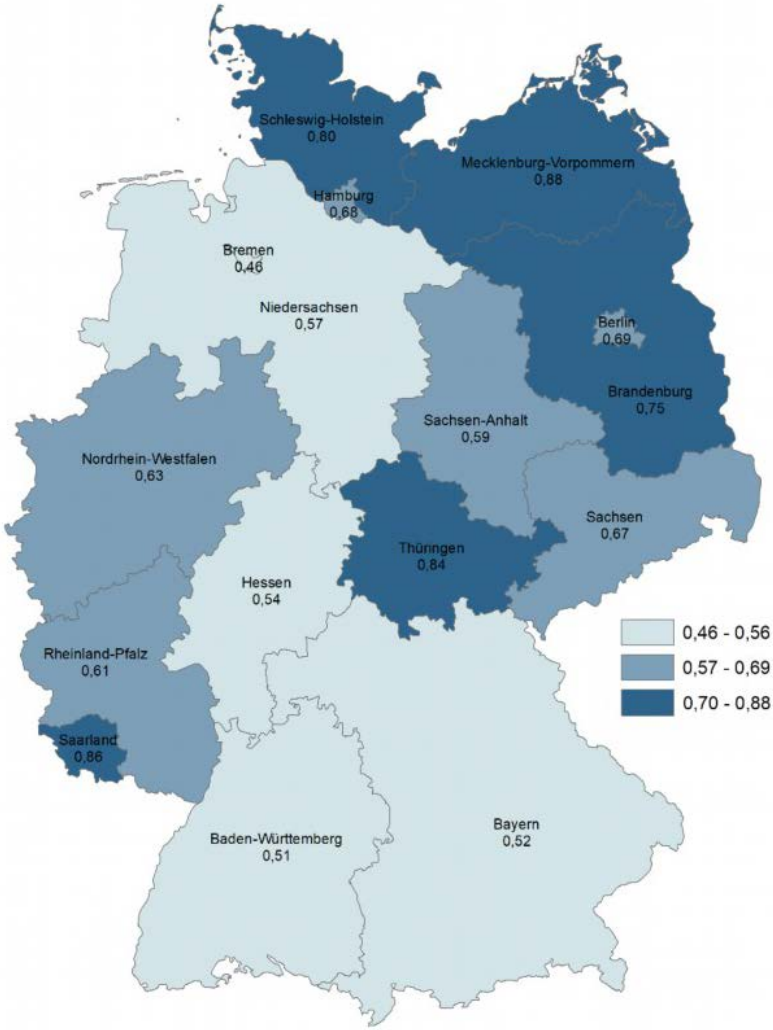
Score-Erläuterung: Bei den Wirkstoffporträts wurden die einzelnen Punkte der Innovationsbewertung separat betrachtet, der patientenrelevante Zusatznutzen erhielt das größte Gewicht. Die Vergabe der Punkte wurde wie folgt vorgenommen: **Verfügbare Therapien:** rote Ampel = 0 Punkte, gelbe Ampel = 1 Punkt, 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 5.6: Zusammenfassung Gesamt-Score und G-BA-Nutzenbewertung

Wirkstoff	Indikation	Gesamt-Score	G-BA Nutzenbewertung
Baricitinib	Rheumatoide Arthritis	●○○	ZN nicht belegt (4/4)
Cladribin	Multiple Sklerose	●○○	ZN nicht belegt (2/2)
Dimethylfumarat	Psoriasis vulgaris	●○○	ZN nicht belegt (2/2)
Etelcalcetid	sek. Hyperparathyreoidismus	●○○	ZN nicht belegt (1/1)
Glecaprevir/Pibrentasvir	Chronische Hepatitis C	●○○	ZN nicht belegt (9/9)
Lonoctocog alfa	Hämophilie A	●○○	ZN nicht belegt (1/1)
Meningokokken-B-Impfstoff	Meningokokken-Impfstoff	●○○	keine NBW
Nabilon	Chemotherapiebedingte Emesis und Nausea	●○○	keine NBW
Niraparib (O)	Karzinom der Ovarien oder der Tuben, primäre Peritonealkarzinose	●○○	ZN nicht belegt (1/1)
Nonacog beta pegol	Hämophilie B	●○○	ZN nicht belegt (1/1)
Obeticholsäure (O)	Primäre biliäre Cholangitis	●○○	ZN nicht quantifizierbar (1/1)
Ribociclib	HR-positives, HER2-negatives fortgeschrittenes Mammakarzinom	●○○	ZN nicht belegt (16/16)
Rolapitant	Prävention von Chemotherapie-induziertem Erbrechen	●○○	ZN nicht belegt (2/2)
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	Chronische Hepatitis C	●○○	ZN nicht belegt (6/6)
Tivozanib	Nierenzellkarzinom	●○○	ZN nicht belegt (3/3)
Tofacitinib	Rheumatoide Arthritis	●○○	ZN nicht belegt (7/8) Anhaltspunkt für geringen ZN (1/8)
Avelumab (O bis Oktober 2019)	Merkelzellkarzinom, Nierenzellkarzinom	○●○	nicht quantifizierbarer ZN (2/4) ZN nicht belegt (1/4) Anhaltspunkt für beträchtl. ZN (1/4)
Brodalumab	Plaque-Psoriasis	○●○	ZN nicht belegt (1/2) Hinweis auf nicht quantifizierbaren ZN (1/2)
Cenegermin (O)	Behandlung von mittelschwerer oder schwerer neurotropher Keratitis	○●○	ZN nicht quantifizierbar (1/1)
Ixazomib (O)	Multiples Myelom	○●○	nicht quantifizierbarer ZN (1/1)
Reslizumab	Add-on schweres eosinophiles Asthma	○●○	ZN nicht belegt (1/2) Anhaltspunkt für einen geringen ZN (1/2)

Wirkstoff	Indikation	Gesamt-Score	G-BA Nutzenbewertung
Sarilumab	Rheumatoide Arthritis	○●○	ZN nicht belegt (3/4) Anhaltspunkt für einen beträchtl. ZN (1/4)
Alectinib	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	○○●	Anhaltspunkt für geringen ZN (1/3) ZN nicht belegt (1/3) Anhaltspunkt für nicht-quantifizierbaren ZN (1/3)
Dupilumab	mittelschwere oder schwere Neurodermitis	○○●	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren ZN (1/2) Hinweis für einen beträchtlichen ZN (1/2)
Guselkumab	Plaque-Psoriasis	○○●	Hinweis auf beträchtl. ZN (1/2) Beleg für beträchtl. ZN (1/2)
Inotuzumab Ozogamicin (O)	Akute lymphatische Leukämie	○○●	geringes Ausmaß des ZN (1/1)
Ixekizumab	Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis	○○●	Hinweis auf einen beträchtl. ZN (1/5) Hinweis auf einen geringen ZN (1/5) ZN nicht belegt (2/5) Anhaltspunkt für einen geringen ZN (1/5)
Midostaurin (O)	Akute myeloische Leukämie, systemische Mastozytose	○○●	beträchtl. ZN (1/2) nicht quantifizierbarer ZN (1/2)
Nusinersen (O)	Spinale Muskelatrophie	○○●	erhebl. ZN (1/4) beträchtl. ZN (1/4) nicht quantifizierbarer ZN (2/4)
Venetoclax	Chronische lymphatische Leukämie	○○●	ZN nicht belegt (4/5) Hinweis für einen geringen ZN (1/5)

Abbildung 5.1: Verordnungsprävalenz der neuen Wirkstoffe des Jahres 2017 ohne Zusatznutzen („rote Ampel“) für TK-Versicherte in Promille nach Bundesländern (nur Verordnungen im Jahr 2018)



Quellen

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

6 Spinale Muskelatrophie

Janbernd Kirschner, Dörte Fuchs, Linda Richter, Gerd Glaeske

Definition

Die Arzneimitteltherapie der Spinalen Muskelatrophie (SMA) ist über die Diskussion um das im Mai 2019 in den USA zugelassene Mittel Zolgensma® in den öffentlichen Fokus gerückt. Dabei spielten ohne Frage die hohen Kosten von 2,1 Mio. US Dollar (etwa 1,9 Mio. Euro), die der pharmazeutische Unternehmer (pU) Novartis pro Dosis verlangt, eine wesentliche Rolle. Hinzu kommt die öffentliche, durch einige Medien in Deutschland "befeuerte" Diskussion über die Behandlung einiger betroffener Kinder zulasten gesetzlicher Krankenkassen noch vor der Zulassung in Europa, womit das übliche Prozedere: "Erst Zulassung, dann Verordnung" umgangen wurde — der mediale Druck auf die jeweiligen Krankenkassen, die Kosten für das neue Arzneimittel schon vor der Zulassung bei dieser schweren Krankheit zu übernehmen, ließ ihnen kaum eine Wahl. Und auch die Verlosungsaktion, die von Novartis ins Leben gerufen worden war, machte Schlagzeilen. Diese Verlosung von weltweit 100 Gaben Zolgensma® wurde als sog. Härtefallprogramm/*Compassionate Use* („Anwendung aus Mitgefühl“) vom Paul-Ehrlich-Institut akzeptiert. Die Vorgehensweise erntete erhebliche Kritik, vor allem unter medizinethischen Gesichtspunkten (Servais et al., 2020), da sie nicht dem Standard für Härtefallprogramme entspricht. Am 18.05.2020 hat nun die Europäische Kommission eine bedingte Zulassung für Zolgensma® erteilt.

Die SMA ist eine autosomal-rezessiv vererbte, progressiv verlaufende neuromuskuläre Erkrankung, bei der es infolge der fortschreitenden Degeneration von Motoneuronen im Vorderhorn des Rückenmarks und im Hirnstamm zu Muskelatrophie (Muskelschwund), Muskelparese (Muskellähmung) und Muskelhypotonie (verminderter Muskelspannung) kommt. Bei der SMA sind vor allem die unteren Motoneurone (die zweiten Motoneurone) betroffen, deren Axone als vordere Nervenwurzeln aus dem Rückenmark heraustreten und direkt die Skelettmuskulatur innervieren. Für die Bildung und Erhaltung von Motoneuronen ist das Survival-Motor-Neuron (SMN) -Protein essentiell, das ubiquitär in allen Zellen exprimiert wird. Maßgeblich für die Kodierung des SMN-Proteins ist das auf dem Chromosom 5 in einer bestimmten, als „q“ bezeichneten Region, lokalisierte SMN1-Gen. Mutationen auf beiden Allelen des SMN1-Gens, meistens homozygote Deletionen, sind Ursache der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophien (SMA 5q).

Benachbart zum SMN1-Gen liegen ein bis mehrere Kopien des fast baugleichen SMN2-Gens, die ebenfalls funktionale SMN-Proteine produzieren, allerdings im Vergleich zum SMN1-Gen in deutlich reduzierter Menge von nur etwa 10 % (ICER,

2018). Ein Austausch eines Nukleotids zu Beginn des Exon 7 im SMN2-Gen führt dazu, dass beim Spleißen der prä-mRNA zur reifen mRNA das Exon 7 häufig mit herausgeschnitten wird, wodurch zu etwa 90 % verkürztes, instabiles und nicht funktionales SMN-Protein gebildet wird (Wurster & Günther, 2020). Die Anzahl der SMN2-Kopien variiert bei jedem Menschen zwischen eins und sechs, wobei die meisten Menschen zwei oder drei Kopien besitzen. Bei Patienten mit SMA ist die Anzahl der SMN2-Kopien der wichtigste Prädiktor für den Schweregrad der Erkrankung.

Klinisch manifestiert sich die Erkrankung mit einer Muskelschwäche der proximalen (rumpfnahen) Muskelgruppen, weshalb man sie auch als 5q-assoziierte proximale SMA bezeichnet. Typische Symptome sind Schwäche vor allem der Oberschenkel-, Hüft-, Arm- und Schultergürtelmuskulatur, daneben kann die Kau- und Schluckmuskulatur funktionell eingeschränkt sein. Die Beteiligung der Atemmuskulatur kann zu einer Ateminsuffizienz und erhöhter Anfälligkeit für schwere Atemwegsinfektionen führen.

Die Krankheit kann unterschiedlich schwer verlaufen und wird dementsprechend in verschiedene Typen eingeteilt. In Tabelle 6.1 werden fünf Typen der 5q-assoziierten SMA je nach Symptombeginn, Symptomschwere, erreichten motorischen Meilensteinen und Anzahl der SMN2-Kopien unterschieden, wobei die Übergänge zwischen den verschiedenen Typen fließend sind und es keine klare Abgrenzung gibt. Anhand der Typeinteilung können also keine Prognosen getroffen werden (ICER, 2018). Am häufigsten ist die SMA Typ I mit Beginn in den ersten sechs Lebensmonaten und erheblichen Beeinträchtigungen in der motorischen Entwicklung, wobei die intellektuellen Fähigkeiten und die Sinneswahrnehmungen nicht eingeschränkt sind. Die Lebenserwartung ist vor allem abhängig von der respiratorischen Funktionalität, einige Kinder sind im Verlauf der Erkrankung auf Beatmungsgeräte angewiesen.

Tabelle 6.1: Klinische Einteilung der Spinalen Muskelatrophie

SMA Typ	Häufigkeit bei SMA-Erkrankten	Alter bei Erkrankungs-beginn	Beste je erreichte Funktion	Todesalter bei natürlichem Verlauf	Typische Anzahl der SMN2-Kopien
Typ 0	sehr selten	prena-tal/fetal	keine	< 6 Monate	1
Typ I (schwer) Werdnig-Hoffmann	Etwa 60 %	0-6 Monate	Sitzen nur mit Unter-stützung	< 2 Jahre	1-3
Typ II	Etwa 20-30 %	7-18 Monate	Selbstständiges Sitzen	> 2 Jahre	2-3
Typ III (mild) Kugelberg-Welander	Etwa 10-20 %	> 18 Monate	Selbstständiges Laufen	Erwachsenen-alter	3-4
Typ IV Adulte SMA	sehr selten	20-30 Jahre	Laufen	Normale Lebens-erwartung	≥4

Eigene Darstellung nach Russman, 2007; Lally et al., 2017; Verhaart et al. 2017; Calucho et al. 2018

Inzidenz

SMA tritt in Deutschland mit einer Inzidenz von etwa 1:7.350 Geburten auf (König et al., 2019, Vill et al., 2019). Bei 800.000 Geburten betrifft die Krankheit damit etwa 100 Neugeborene pro Jahr in Deutschland. Sie zählt somit zu den seltenen Erkrankungen (in Europa definiert als Krankheit, die bei maximal fünf Menschen pro 10.000 Einwohnern auftritt). Einer von 50 Menschen ist Anlagenträger, aber nicht von der Krankheit betroffen (Ogino & Wilson, 2002). Haben beide Elternteile einen solchen Gendefekt, liegt das Risiko, dass sie ein Kind mit der Erkrankung bekommen, bei 25 %. Die meisten Kinder mit spinaler Muskelatrophie Typ I haben zwei SMN2-Genkopien. Ohne medikamentöse Therapie oder Beatmung versterben sie in der Regel innerhalb der ersten beiden Lebensjahre. (Farrar et al., 2013).

Diagnostik

Der Weg zur Diagnose der SMA 5q wird zumeist durch die Eltern und/oder den Arzt oder die Ärztin eingeleitet. Bei der SMA Typ I bereitet den Eltern schon früh die „Schlaffheit“ des Säuglings infolge des niedrigen Muskeltonus und das Nichterreichen motorischer Meilensteine Sorge. Auch können Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme bzw. Fütterung und Atemprobleme bestehen. Betroffene mit den Typen II-IV zeigen weniger ausgeprägte und spätere Symptome der Muskel-

schwäche (DGM, 2017). Sollte sich der Verdacht auf das Vorliegen einer SMA erhärten, erfolgt die Testung einer Blutprobe auf Mutationen im SMN1-Gen. Wird dabei festgestellt, dass beide Kopien des SMN1-Gens eine Deletion aufweisen, gilt die Diagnose als gesichert. Außerdem wird die Anzahl der SMN2-Kopien bestimmt, die wichtig für die Einschätzung der Prognose (siehe Tabelle 6.1), die weitere Behandlung und das Krankheitsmanagement ist (DGM, 2017).

Neugeborenenscreening

In den USA werden seit 2018 in einigen Bundesstaaten Neugeborene auf SMA getestet. Auch in Deutschland läuft in Bayern und Teilen von Baden-Württemberg ein Pilotprojekt zum Neugeborenenscreening auf SMA (Vill et al., 2019). Das Screening sollte in der 36. bis 72. Lebensstunde durchgeführt werden. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat geprüft, ob es sinnvoll wäre, ein Neugeborenenscreening in Deutschland einzuführen, um eine frühestmögliche Diagnose und Behandlung zu ermöglichen (IQWiG, 2019). Insgesamt ergaben die ausgewerteten Studien, dass bessere Therapieergebnisse erzielt werden konnten, je eher mit der Therapie begonnen wurde, die mit dem Wirkstoff Nusinersen bereits seit 2017 adäquat möglich war. Keine Daten lagen zu Kindern vor, bei denen die Krankheit erwartbar später beginnt (≥ 4 SMN2-Kopien). Es ist noch unklar, inwieweit diese Patienten von einer präsymptomatischen Therapie profitieren würden. Das IQWiG weist darauf hin, dass das selbstbestimmte (Nicht-)Wissen zum Vorliegen mild verlaufender SMA-Formen bei einer Einführung eines Neugeborenenscreenings berücksichtigt werden sollte (IQWiG, 2020). Im Fazit konnte ein Hinweis auf einen Nutzen des Neugeborenenscreenings auf 5q-assoziierte SMA festgestellt werden.

Therapie

Die interdisziplinäre Behandlung der 5q-assoziierten SMA umfasst zahlreiche physiotherapeutische, orthopädische, medizinische, ernährungstherapeutische und psychosoziale Maßnahmen zur Unterstützung von Beweglichkeit, Atmung und Ernährung.

Bei der medikamentösen Therapie wurden in den letzten Dekaden verschiedene Wirkprinzipien erfolglos in randomisierten, kontrollierten Studien untersucht, z. B. hyperacetylierende Stoffe wie Valproinsäure oder Phenylbutyrat zur Stärkung der Muskelkraft, Anabolika wie Albuterol, das Thyreotropin-Releasing-Hormon oder das Wachstumshormon und neuroprotektive Stoffe wie Gabapentin, Riluzol und Olesoxim (Schorling et al., 2020). Erst in den letzten Jahren gelangten zwei Arzneimittel (Nusinersen und Onasemnogen Abeparvovec) explizit für die SMA zur

Zulassung, die mit einem genmodifizierenden bzw. gentherapeutischen Ansatz das SMN-Gen als Target ansteuern.

In Deutschland war bis zur kürzlichen Zulassung von Onasemnogen Abeparvovec nur das im Juli 2017 eingeführte Nusinersen (Spinraza®) für die Therapie der 5q-assoziierten SMA zugelassen.

Nusinersen

Nusinersen, das als neuer Arzneistoff des Jahres 2017 ausführlich im Wirkstoffkapitel 4.22 beschrieben und bewertet wird, modifiziert das Ablesen des SMN2-Gens, das aufgrund von Fehlern beim Spleißen der prä-mRNA zur reifen mRNA zu etwa 90 % unbrauchbare mRNA für die Synthese des SMN-Proteins bildet. Der Wirkstoff ist ein *Antisense*-Oligonukleotid (ASO), das als modifiziertes komplementäres RNA-Molekül selektiv an eine intronische *Splice Silencing Site* (ISS-N1) im Intron 7 auf der prä-mRNA von SMN2 bindet und dadurch andere am Spleißvorgang beteiligte Proteine von ihrer Bindungsstelle am ISS-N1 verdrängt (EMA, 2017). In der Folge wird das Exon 7 in der SMN2-mRNA beim Spleißen nicht mehr herausgeschnitten, so dass sie in ein funktionelles SMN-Protein voller Länge translatiert werden kann. Durch diese Modifikation erhöht der Wirkstoff den vom SMN2-Gen codierten Anteil an funktionsfähigem SMN-Protein und wirkt dem bei der 5q-assoziierten SMA vom mutierten SMN1-Gen ausgehenden SMN-Proteinmangel entgegen.

Da Nusinersen die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann, muss es intrathekal per Lumbalpunktion in den Liquorraum des Wirbelkanals der Wirbelsäule injiziert werden, um die Motoneuronen im Rückenmark und Hirnstamm zu erreichen. Die Behandlung sollte so früh wie möglich nach der Diagnose mit einer Aufsättigungsdosis von jeweils 12 mg an Tag 0, 14, 28 und 63 beginnen, danach ist alle vier Monate eine Erhaltungsdosis notwendig.

Die Lumbalpunktion kann, besonders bei Patienten mit ausgeprägter Skoliose oder operativ aufgerichteter Wirbelsäule, oftmals nur unter radiologischer Kontrolle und damit einhergehender Strahlenbelastung von einem interdisziplinären Behandlungsteam durchgeführt werden.

Die Notwendigkeit der Weiterführung der Therapie sollte je nach Ansprechen und klinischem Erscheinungsbild des Patienten in regelmäßigen Abständen überprüft und im jeweiligen Einzelfall abgewogen werden. Wegen der vergleichsweise kurzen Studienerfahrungen liegen noch keine Ergebnisse zur Langzeitwirksamkeit von Nusinersen vor.

Risdiplam

Ein weiterer Wirkstoff zur Modifikation des Spleißvorgangs von SMN2 ist das Pyrazinderivat Risdiplam. Der niedermolekulare (*small molecule*) Arzneistoff kann als Saft oral oder über eine Magen- oder PEG-Sonde verabreicht werden, die Blut-Hirn-Schranke überwinden und so die Konzentration an funktionsfähigem SMN-Protein in den Motoneuronen erhöhen (Schorling et al., 2020). Derzeit prüft der Schweizer Pharmakonzern Hoffmann-La Roche Risdiplam in mehreren multizentrischen Studien bei Kindern und Erwachsenen mit SMA, den Fish-Studien.

Im ersten Teil der multizentrischen offenen Phase-III-Studie FIREFISH (NCT02913482) zur Dosisfindung und Bewertung der Sicherheit erhielten insgesamt 21 an SMA I erkrankte Säuglinge mit zwei SMN2-Genkopien im Alter von ein bis sieben Monaten Risdiplam. Vier Kinder erhielten eine niedrige Dosis, 17 Kinder die derzeit im zweiten Studienteil zur Wirksamkeit getestete höhere Dosis. Primärer Endpunkt ist die Fähigkeit zum Sitzen ohne Unterstützung für mindestens 5 Sekunden nach 12 Monaten Behandlung. Bei einer Interimsanalyse nach einer mittleren Behandlungsdauer von 14,8 Monaten konnten 41 % (n = 7/17) der Kinder mit der höheren Dosis für mindestens 5 Sekunden unabhängig sitzen, 52 % ihren Kopf aufrecht halten, ein Säugling konnte sicher stehen. Alle behandelten Kinder konnten weiterhin selbstständig atmen und schlucken (Baranello et al., 2019; Servais et al., 2019). Die häufigsten in der Studie auftretenden unerwünschten Ereignisse (UE) waren Fieber, Durchfall, Infektionen der oberen Atemwege, Lungenentzündung, Verstopfung und Erbrechen. Im zulassungsrelevanten zweiten Teil waren mit Abschluss der Rekrutierung im November 2018 41 Kinder eingeschlossen. Im Januar 2020 wurde in einer Pressemitteilung über die Ergebnisse des zweiten Teils der Studie zur Bewertung der Sicherheit berichtet. Das Sicherheitsprofil wurde darin bestätigt. Die genaueren Daten sollen zeitnah auf medizinischen Kongress präsentiert werden (Roche, 2020a).

In der ebenfalls zweiteiligen globalen Phase-III-Studie SUNFISH (NCT02908685) werden Kinder und junge Erwachsene (2 bis 25 Jahre) mit SMA Typ II und III behandelt. In Teil 1 (Dosisfindung) wurden insgesamt 43 Patienten eingeschlossen, der zulassungsrelevante Teil 2 läuft doppelblind und placebokontrolliert. Der primäre Endpunkt ist die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der *Motor Function Measure* 32 (MFM-32) Skala nach 12 Monaten Behandlung. Von den 43 im Teil 1 eingeschlossenen Patienten erreichten 58 % eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung um mindestens 3 Punkte gegenüber dem Ausgangswert in der MFM-32 Skala im Vergleich zu Placebo (Mercuri, 2019). Im November 2019 wurde im Teil 2 mit mittlerweile 180 eingeschlossenen Patienten der primäre Endpunkt erreicht. Laut Firmeninformation zeigte die Studie eine signifikant grö-

ßere Veränderung beim primären Endpunkt der MFM-32 gegenüber dem Ausgangswert bei den mit Risdiplam behandelten Personen im Vergleich zu Placebo (Roche, 2020b). Das stärkste Ansprechen beim MFM-32 im Vergleich zu Placebo wurde in der jüngsten Altersgruppe (2 bis 5 Jahre) beobachtet. Das Nebenwirkungsprofil war ähnlich wie bei Placebo, häufigste UE waren Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Husten, Fieber, Kopfschmerzen, Durchfall und Erbrechen. Zum Sicherheitsprofil von Risdiplam gab es keine neuen Erkenntnisse. Die genauen Daten sollen in nächster Zeit veröffentlicht werden.

Des Weiteren läuft die multizentrische offene explorative JEWELFISH-Studie (NCT03032172) mit Patienten im Alter von sechs Monaten bis 60 Jahren mit allen Typen von SMA, die zuvor im Rahmen von Studien bereits mit den Spleißmodifikatoren Nusinersen oder RG7800 (Vorläufersubstanz von Risdiplam), dem Gentherapeutikum Onasemnogene Abeparvovec oder mit Olesoxime (Neuroprotektivum, das die Mitochondrienmembran stabilisiert) behandelt worden waren. Im Vordergrund dieser Studie, deren Rekrutierung mittlerweile abgeschlossen ist, stehen neben Sicherheitsaspekten vor allem Untersuchungen der Pharmakokinetik.

Für die im Jahre 2019 initiierte multizentrische, offene, einarmige Studie RAINBOWFISH (NCT03779334) bei präsymptomatischen Neugeborenen mit genetisch gesicherter SMA bis zu einem Alter von sechs Wochen bei erster Gabe von Risdiplam ist die Rekrutierung noch nicht abgeschlossen.

Aufgrund der 12-Monats-Daten aus den Studien FIREFISH und SUNFISH hat Roche von der US-Arzneimittelbehörde FDA die Zusage für eine beschleunigte Überprüfung seines Zulassungsantrags (*priority review*) für Risdiplam erhalten. Auch die EMA bewertet Risdiplam im PRIME-Status für ein beschleunigtes Zulassungsverfahren.

Am 12.03.2020 bestätigte das BfArM der Firma Roche die ordnungsgemäße Anzeige eines Härtefallprogramms für die Anwendung von Risdiplam bei Patienten mit SMA Typ I, die älter als zwei Monate sind und die für die Therapie mit Nusinersen aus medizinischen Gründen nicht oder nicht mehr infrage kommen (BfArM, 2020).

Am 07.04.2020 teilte Roche mit, dass sich die Entscheidung der FDA über die beschleunigte Zulassung von Risdiplam, die für Ende Mai 2020 avisiert war, aufgrund umfangreicher neuer Daten, u. a. aus den im Februar vorgelegten neuesten Daten der SUNFISH-Studie (s. o.), um voraussichtlich ein Vierteljahr verzögern wird (Roche, 2020c).

Ob die kürzliche Zulassung von Zolgensma® (s. u.) durch die EMA Einfluss auf die Zulassung von Risdiplam in Europa haben wird, bleibt abzuwarten. Da noch keine

Aussagen über die Nachhaltigkeit der Wirksamkeit und über längerfristige Risiken der einmaligen Anwendung des Gentherapeutikums Zolgensma® getroffen werden können, Risdiplam auch bei älteren Patienten mit weniger schweren SMA-Ausprägungen untersucht wird und oral gegeben werden kann, wird es sicherlich seinen potentiellen therapeutischen Stellenwert behalten.

Branaplam

Auch die Firma Novartis testet einen oralen Spleißmodifikator. In einer laufenden Phase-I/II-Studie (NCT02268552), deren Rekrutierung für Teil 2 im Mai 2019 abgeschlossen wurde, untersucht sie den Wirkstoff Branaplam an insgesamt 29 Kindern mit SMA Typ I (Charnas et al., 2017; ClinicalTrials.gov, 2014). Seit Dezember 2019 wird allerdings spekuliert, dass Novartis sich auf sein Gentherapeutikum Zolgensma® (s. u.) fokussiert und bei der oralen Therapie der Konkurrenz mit dem schon kurz vor der Zulassung stehenden Risdiplam das Feld überlässt.

Onasemnogen Abeparvovec

Onasemnogen Abeparvovec (Zolgensma®) der Firma AveXis, von Novartis 2018 aufgekauft, wurde in den USA im Mai 2019 von der FDA zugelassen. Im März 2020 erfolgte die Zulassung in Japan.

Für die EU bestätigte die Europäische Kommission am 18.05.2020 die Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) und erteilte eine „bedingte Zulassung“. Eine bedingte Zulassung kann ausgesprochen werden, wenn die potentiellen Vorteile einer raschen Verfügbarkeit die möglichen Risiken einer noch nicht vollständig abgeschlossenen Nutzen-Risko-Analyse überwiegen. Diese Art der Zulassung ist in der Regel mit weiteren Auflagen verbunden.

Während die Zulassung des Gentherapeutikums in den USA bei SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen auf Kinder unter zwei Jahren beschränkt ist, gilt die europäische Zulassung für Patienten mit 5q-assoziierter SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und entweder klinisch diagnostizierter SMA Typ I oder mit bis zu drei Kopien des SMN2-Gens (EMA, 2020a, S. 1). Dieser Unterschied manifestiert sich auch darin, dass die amerikanischen Dosierungsempfehlungen in der Packungsbeilage nur bis zu einem Patientengewicht von 13,5 kg reichen, die europäischen dagegen bis zu einem Gewicht von 21 kg, wobei die Gewichtsperzentile zwischen etwa 10 und 16 kg liegen.

Onasemnogen Abeparvovec besteht aus Kapsiden des unbehüllten Adeno-assoziierten Virus vom Serotyp 9 (AAV9), in dessen Genom eine voll-funktionale Kopie des humanen SMN1-Gens integriert wurde. Das Gentherapeutikum wird

durch DNS-Rekombinationstechnologie in menschlichen embryonalen Nierenzellen gebildet. Adeno-assoziierte Viren (AAV) eignen sich in der Gentherapie als Vektoren für das Einbringen von genetischer Information, weil die von ihnen transportierte DNA nicht in das Genom der Zielzelle eingebaut wird, sondern zumeist separat als kleiner extrachromosomaler DNA-Ring (Episom) im Zellkern vorliegt. Eine Integration in das Erbgut der Zelle birgt Risiken, weil sie ungerichtet stattfindet und dabei intakte Gene mutiert oder zerstört werden können. Das nicht replikationsfähige Virus kann die in den ersten Lebensjahren noch unreife Blut-Hirn-Schranke überwinden und zuverlässig Zellen des Zentralnervensystems, u. a. auch Motoneuronen, infizieren, so dass intakte Sequenzen des SMN1-Gens in ihre Zellkerne eingeschleust werden und die Funktion der fehlenden oder funktionslosen endogenen Gene ersetzen. Da Neurone zu den postmitotischen Zellen gehören, die sich nach ihrer Differenzierung nicht mehr teilen, können die „Ersatzgene" lange im Zellkern persistieren.

Neben der Wirkung in der Zielzelle müssen jedoch auch die sogenannten „Off-target"-Effekte berücksichtigt und überwacht werden. Sie entstehen dadurch, dass die Adeno-assoziierten Viren nicht nur das Zielgewebe, in diesem Fall die Motoneurone im Rückenmark, sondern weitere Gewebe ansteuern, und treten zeitnah nach der Infusion auf. Der Abbau der AAV in der Leber mit anschließender Antigenpräsentation und Aktivierung des Immunsystems an der Hepatozytenoberfläche zeigt sich in einer Transaminasenerhöhung. Erhöhte Troponin-I-Werte weisen auf eine potentielle Kardiotoxizität hin, Thrombozytopenie auf Blutbildveränderungen (Ziegler et al., 2020).

Die Dosis der Suspension zur einmaligen intravenösen Gabe beträgt $1{,}1 \times 10^{14}$ Vektorgenome (vg) pro kg Körpergewicht, die über 60 Minuten infundiert werden. Vor der Anwendung von Onasemnogen Abeparvovec muss auf Anti-AAV9-Antikörper getestet werden, da ein Titer < 1:50 Voraussetzung für den Einschluss in die klinischen Studien war (*Package Insert* Zolgensma®, 2019). Außerdem sind Ausgangs-Laboruntersuchungen und engmaschige Überwachung von Leberfunktion (ALT, AST, Gesamtbilirubin), Thrombozytenzahl und Troponin-I-Spiegel erforderlich. Zur Vermeidung einer überschießenden Immunreaktion gegen das Kapsid des AAV9 muss begleitend eine Therapie mit Glukokortikoiden durchgeführt werden, die 24 Stunden vor Gabe beginnt und mindestens 30 Tage fortgeführt wird, bevor sie langsam ausgeschlichen werden kann.

Die erste und abgeschlossene einarmige monozentrische Phase-I-START-Studie AVXS-101 (NCT02122952) schloss 15 symptomatische Kinder mit SMA Typ I und zwei SMN-2-Kopien ein, die jünger als acht Monate (0,9 bis 7,9 Monate) waren und deren Symptome in einem Alter von durchschnittlich 1,4 Monaten (0 bis 3

Monate) begannen (Mendell et al., 2017; Al-Zaidy et al., 2018). Drei Kinder erhielten eine niedrige Dosis und zwölf Kinder die höhere und jetzt gebräuchliche therapeutische Dosis der Virusvektoren. Endpunkte waren neben der Sicherheit, die Zeit bis zum Tod oder die Notwendigkeit einer permanenten Beatmung, die mit den CHOP-INTEND *scores* ermittelte motorische Funktion sowie bestimmte motorische Meilensteine wie Kopfkontrolle, sich Drehen und selbstständiges Sitzen. Am Ende der 24-monatigen Nachbeobachtungszeit waren alle 15 Kinder am Leben und benötigten keine mechanische Dauerbeatmung (d. h. Tracheostomie oder ≥ 16 h Atemunterstützung pro Tag). Von den zwölf Kindern, die die höhere Dosis erhalten hatten, konnten beim letzten Besuch elf Kinder ihren Kopf halten und ohne Unterstützung ≥ 5 Sekunden sitzen; neun Kinder konnten ohne Unterstützung ≥ 30 Sekunden sitzen und neun Kinder konnten sich drehen. Aufgrund von Vergleichen mit historischen Kohorten kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die Behandlung mit Onasemnogen Abeparvovec zu einem deutlich längeren Überleben und eindrucksvoll besseren motorischen Funktionen und Fähigkeiten führt, wobei eine möglichst frühe Gabe der Virusvektoren besonders vorteilhaft für die Fortschritte in der Motorik zu sein scheint. Als Nebenwirkungen traten bei vier Patienten im ersten Monat nach der Infusion zwar asymptomatische, aber zum Teil stark erhöhte Serum-Aminotransferase-Spiegel auf, die durch Prednisolongabe gesenkt werden konnten. Daraufhin wurde das Studienprotokoll dahingehend angepasst, dass alle Patienten beginnend mit 24 Stunden vor der Infusion des Prüfpräparats 1 mg/kg Prednisolon über mindestens 30 Tage erhielten. Der Anstieg der Transaminasen ist ein Ausdruck der Immunantwort auf die Virusvektoren. Die immunsuppressive Prä- und Begleitmedikation mit Glukokortikoiden wird daher auch in der Gebrauchsinformation für Zolgensma® vorgeschrieben (EMA, 2020b).

Eine Langzeit-*Follow-up*-Untersuchung von zehn der zwölf Kinder ergab zum 31.12.2019, dass alle lebten, nicht auf permanente Beatmung angewiesen waren und in ihren erreichten motorischen Meilensteinen nicht zurückfielen (Novartis/AveXis, 2020). Sie waren an diesem Datum im Durchschnitt 4,8 Jahre alt (4,3 bis 5,6 Jahre), die Infusion lag durchschnittlich 4,5 Jahre (4,1 bis 5,2 Jahre) zurück. Vier der zehn Kinder waren auf tägliche unterstützende Beatmung angewiesen, vier Kinder erhielten begleitend auch eine Nusinersen-Behandlung.

Multizentrische offene einarmige Phase-III-Studien laufen als STR1VE-US (NCT03300277) in den USA, STR1VE-EU (NCT03461289) in Europa und STR1VE-AP (NCT03837184) im Asien-Pazifik-Raum. Untersucht wird die Sicherheit und Wirksamkeit einer einmaligen Infusion von Onasemnogen Abeparvovec bei symptomatischen Kindern, die jünger als sechs Monate sind und ein oder zwei SMN-2-Kopien aufweisen. Primäre Endpunkte sind das selbstständige Sitzen mit 18 Monaten (STR1VE-US ≥ 30 Sekunden, STR1VE-EU und -AP ≥ 10 Sekunden (die Unterschiede

in den Endpunkten deuten auf unterschiedliche klinisch-therapeutische Anforderungen hin)) sowie das Überleben und keine permanente Beatmung mit 14 Monaten. Die STR1VE-US begann im Oktober 2017 und war Ende 2019 abgeschlossen. Sie schließt 22 Patienten mit zwei SMN2-Kopien ein und liefert die Hauptdaten für die Zulassung in den USA. In die STR1VE-EU sollen insgesamt 30 Patienten eingeschlossen werden, in die STR1VE-AP sechs Patienten. Das Durchschnittsalter der Kinder in der STR1VE-US zum Zeitpunkt der Infusion von Onasemnogen Abeparvovec betrug 3,9 Monate (0,5 bis 5,9), der durchschnittliche CHOP-INTEND-*score* lag zu Studienbeginn bei 32 (17 bis 52). Bei allen Kindern war eine orale Ernährung möglich und keine unterstützende Beatmung notwendig. Bei der letzten Datenanalyse zum 31.12.2019 mit einer mittleren *follow-up*-Zeit nach Infusion von 18 Monaten und einem Durchschnittsalter der Kinder von 20 Monaten hatten 20 von 22 eingeschlossenen Kindern den primären Endpunkt des Überlebens erreicht. Ein Kind war an Atemversagen gestorben und ein Kind wegen der Notwendigkeit einer permanenten Beatmung ausgeschieden. 13 Kinder (59 %) konnten im Alter von 18 Monaten mehr als 30 Sekunden unabhängig sitzen. Die CHOP-INTEND-*scores* stiegen durchschnittlich um 6,9 Punkte einen Monat bzw. 11,6 Punkte drei Monate bzw. 14,6 Punkte sechs Monate nach Infusion (Novartis/AveXis, 2020). 21 Patienten (95,5 %) hatten einen CHOP-INTEND *score* ≥ 40, 14 (63,6 %) einen ≥ 50 und 5 Patienten (23 %) einen ≥ 60 erreicht. Patienten mit unbehandelter Typ-1-SMA erreichen fast nie einen CHOP-INTEND-Wert ≥ 40. 19 von 22 Patienten konnten oral gefüttert werden und benötigten keine unterstützenden Ernährungsmaßnahmen. Häufig auftretende UE waren Fieber, obere Atemwegsinfektionen, Obstipation und Skoliose. Als mit der Infusion von Zolgensma® assoziierte unerwüschte Wirkungen traten erhöhte Lebertransaminasen, Erbrechen, erniedrigte Thrombozytenzahlen bzw. Thrombozytopenie und erhöhte Troponin I-Werte auf.

In der STR1VE-EU wurden zum 31.05.2019 nach einer durchschnittlichen *follow-up*-Zeit von 4,2 Monaten nach Infusion zehn Patienten mit einem Durchschnittsalter von 8,2 Monaten ausgewertet. Ein Kind verstarb, die übrigen neun Kinder brauchten keine permanente Beatmung. Der durchschnittliche CHOP-INTEND-*score*, der zum Zeitpunkt der Infusion 28 betrug, stieg um 6,4 Punkte nach einem Monat und um 10,6 Punkte nach drei Monaten. Die europäische Kohorte unterscheidet sich von der STR1VE-US-Kohorte allerdings deutlich: Zum Zeitpunkt der Infusion konnten neun Kinder nicht ausschließlich oral ernährt werden und sieben Kinder benötigten eine unterstützende nicht-invasive Beatmung.

Die 2018 gestartete und laufende multizentrische offene einarmige Phase-III-Studie SPR1NT (NCT03505099) untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit einer Infusion von Onasemnogen Aboparvovec bei präsymptomatischen Neugeborenen im Alter von unter sechs Wochen und mutmaßlicher Entwicklung einer SMA vom

Typ I, II oder III und zwei oder drei SMN-2-Kopien (Strauss et al., 2019). Zum Datenstand 31.12.2019 wurden 14 Säuglinge mit zwei SMN-2-Kopien und 15 Säuglinge mit drei SMN-2-Kopien behandelt. Beim letzten *follow-up* war das Durchschnittsalter der Kohorte mit zwei SMN-2-Kopien 11,2 Monate (6 bis 18,6 Monate) und der Kohorte mit drei SMN-2-Kopien 9,7 Monate (3,3 bis 15,1 Monate) (Novartis, 2020). Alle Kinder waren am Leben, nicht auf Dauerbeatmung angewiesen und erreichten oder behielten einen CHOP-INTEND-*score* ≥ 50. Acht Kinder im Alter von 5,7 bis 11,8 Monaten konnten mindestens 30 Sekunden ohne Unterstützung sitzen, alle Kinder befanden sich im normalen Entwicklungsfenster für die motorischen Meilensteine. Als häufigste Nebenwirkungen traten Fieber, obere Atemwegsinfekte und Obstipation auf, die als mit der Krankheit und nicht mit der Behandlung einhergehend eingestuft wurden (Novartis, 2020).

Im Rahmen der multizentrischen offenen Phase I/II-Studie STRONG (NCT3381729) wird Onasemnogen Abeparvovec intrathekal verabreicht (Finkel et al., 2019). Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 60 Monaten mit genetisch gesicherter SMA Typ II, die sitzen, aber nicht stehen und nicht gehen können, erhielten drei unterschiedliche Dosierungen der Genersatztherapie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit. Nachdem der Einschluss der Patienten für die beiden niedrigeren Dosierungen bereits abgeschlossen war, wurde die Rekrutierung des Hochdosisarms aufgrund einer nachgewiesenen Inflammation von Spinalganglien in einer kleinen präklinischen Studie an Tieren vorläufig von der FDA gestoppt (Wurster & Günther, 2020).

Vergleich Onasemnogen Abeparvovec mit Nusinersen

Bislang gibt es keine *head-to-head*-Studien, die Onasemnogen Abeparvovec mit Nusinersen vergleichen. Eine retrospektive Studie verglich Daten der einarmigen Phase-I-Studie START mit Onasemnogen Abeparvovec und der doppelblinden randomisierten Phase-III-Studie ENDEAR mit Nusinersen an Säuglingen mit symptomatischer SMA Typ I und kommt zu dem Ergebnis, dass die Wahrscheinlichkeit, durch die Therapie den Tod eines Kindes zu verhindern, bei Patienten, die mit Onasemnogen Abeparvovec behandelt wurden, um 20 % höher lag als bei Patienten, die mit Nusinersen behandelt wurden (Dabbous et al., 2019). Auch bei der Verbesserung motorischer Funktionen und dem Erreichen motorischer Meilensteine zeigte Onasemnogen Abeparvovec bei dieser Analyse Wirksamkeitsvorteile. Allerdings wird die ohnehin begrenzte Aussagekraft dieses indirekten Vergleichs zweier Studien mit ganz unterschiedlichem Design durch zahlreiche Faktoren limitiert, vor allem durch die kurzen *follow-up*-Zeiten in beiden Studien und ein eng mit der Herstellerfirma AveXis assoziiertes Autorenkollektiv.

Die Behandlung mit dem Wirkstoff Nusinersen ist im Vergleich zu dem Mittel Zolgensma® für den Patienten aufwändiger und beschwerlicher. Alle vier Monate muss das Mittel in den Liquorraum des Rückenmarks injiziert werden. Die Kosten sind durch die manchmal langjährige Anwendung ähnlich hoch wie die einmalige Behandlung mit Zolgensma®. Allerdings wurde dieses Mittel bereits in 10.000 Fällen angewendet – im Vergleich dazu wurde Zolgensma® erst bei etwa 335 Fällen eingesetzt (Novartis, 2020). Zudem lässt sich natürlich noch keine Aussage über die Nachhaltigkeit der Wirkung bzw. über einen allmählichen Wirkungsverlust von Onasemnogen Abeparvovec treffen, so dass absolut unklar ist, wie lange die Wirkung einer einmaligen Gabe anhält. Nach aktuellem Stand ist eine erneute Gabe von Zolgensma® aufgrund der Immunsierung der Patienten durch die erste Gabe nicht möglich.

Für eine Kombinationstherapie mit Onasemnogen Abeparvovec und Nusinersen liegen kaum Daten vor, auch wenn eine Vorbehandlung mit Spinraza® kein Ausschlusskriterium in den Studien war und keine Kontraindikation für Zolgensma® ist und es Einzelfälle gibt, die in der Langzeitbeobachtung nach Zolgensma® begleitend Spinraza® erhielten.

Zulassungsverfahren in den USA und Datenqualität der Studien

Die FDA veröffentlichte im August 2019 eine Stellungnahme, in der sie über eine Datenmanipulation in den Zulassungsunterlagen von Zolgensma® berichtete, die dem pU bereits einen Monat vor Zulassung bekannt war. Dabei handelte es sich um Ergebnisse aus Tierversuchen. Der pU informierte die FDA allerdings erst zwei Monate nach der Zulassung über diesen Vorgang und verhinderte auf diese Weise eine Verzögerung der Zulassung um einige Monate (FDA, 2019). Hier macht es den Eindruck, dass der pU die Manipulation vorsätzlich erst nach der Zulassung bekannt gegeben hat. Damit wird die Aussagekraft des Zulassungprozederes und die Autorität der Zulassungsbehörden erheblich geschwächt. Kurz nach der Zulassung, nämlich im Oktober 2019, wurde von der FDA ein Studienarm der STRONG-Studie, in dem die intrathekale Gabe einer hohen Dosis Zolgensma® bei SMA Typ 2 untersucht wird, gestoppt (Novartis, 2019). Eine präklinische Studie hatte gezeigt, dass es bei Tierversuchen zu einer Entzündung der dorsalen Wurzelganglien gekommen war, welche zu einer Degeneration und dem Verlust des neuronalen Zellkörpers führen kann. Die Studienarme, in denen die Verabreichung einer mittleren sowie einer geringen Dosis untersucht wurden, waren allerdings bereits abgeschlossen. Laut der Aussagen von Novartis hat dieser Stopp aber keine versorgungsrelevanten Auswirkungen – Zolgensma® kann weiter vermarktet werden.

Zolgensma®-Entwicklung nach amerikanischer Zulassung und das Härtefallprogramm

Die Therapie mit dem Arzneimittel Zolgensma® kostet 2,1 Mio. US-Dollar pro einmaliger Dosis und ist somit das teuerste Arzneimittel, das die FDA bisher zugelassen hat. In Europa soll der Wirkstoff voraussichtlich 1,9 Mio. € kosten (aerzteblatt, 2020a).

Da es sich bei SMA um eine lebensbedrohliche Krankheit handelt, gibt es in Deutschland die Möglichkeit, dass der pU in einem Härtefallprogramm/*compassionate use* („Anwendung aus Mitgefühl") das neue Arzneimittel kostenfrei zur Behandlung zur Verfügung stellt (Arzneimittelgesetz/AMG §21 Abs. 2). Die Krankenkassen übernehmen dann die weiteren Behandlungskosten und und auch die Kosten für evtl. notwendige Krankenhausaufenthalte. Die Arzneimittel-Härtefall-Verordnung von 2010 erlaubt die Anwendung von Arzneimitteln ohne Genehmigung oder ohne Zulassung in besonders schweren und sonst nicht ausreichend behandelbaren Krankheitssituationen. Dabei müssen allerdings bereits ausreichend Belege für die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels vorliegen und es muss abgewogen werden, ob der bisher bekannte Nutzen die möglichen oder bereits erkannten Risiken überwiegt. Die Anzeige für eine solche Anwendung muss bei den zuständigen Bundesoberbehörden, d. h. dem BfArM oder dem Paul-Ehrlich-Institut erfolgen. Dabei muss vorab vereinbart werden, welche Diagnosen zur Verabreichung des Medikaments führen bzw. welche Gruppe von Patienten mit dem Arzneimittel behandelt werden darf. Das Härtefallprogramm darf nur bei Patienten angewendet werden, die „[…] an einer zu einer schweren Behinderung führenden Erkrankung leiden oder deren Krankheit lebensbedrohend ist, und die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufrieden stellend behandelt werden können". Mit Nusinersen gab es zwar eine therapeutische Alternative. Novartis hätte aber für dringliche Fälle, für die keine Standardtherapie zur Verfügung steht oder bei denen die Standardtherapie nicht wirksam ist, das Härtefallprogramm nach der Markteinführung von Onasemnogen Abeparvovec in den USA wählen können, hat diese Möglichkeit in Deutschland aber zunächst nicht angeboten.

In Deutschland haben einige Eltern in dieser Situation die Behandlung mit Zolgensma® für ihre Kinder juristisch und auch mit hohem Druck durch die öffentliche Berichterstattung erstritten, anderen ist dies nicht gelungen. Novartis reagierte bei steigender Nachfrage und kritischer öffentlicher Diskussion des Verhaltens des Pharmaunternehmens damit, dass die Behandlungen von weltweit 100 Patienten per Losverfahren verschenkt werden sollten. Begründet wurde die geringe Anzahl damit, dass bisher nur eine Produktionsstätte das Mittel herstellen kann und dass daher die Mengen von Zolgensma® beschränkt seien. Das Paul-Ehrlich-Institut hat

dieses Losverfahren als Härtefallprogramm akzeptiert. Die Vorgehensweise, per Losverfahren über die Behandlung von schwer erkrankten und vom Tode bedrohten Kindern bestimmen zu lassen, führte in der Öffentlichkeit allerdings zu erheblicher Kritik – insbesondere aus moralischen, ethischen und medizinischen Gründen (Servais et al., 2020). Sinnvoll, so einige Experten, sei eine Auswahl der Kinder nach der medizinischen Dringlichkeit und nach dem Bedarf. Zur Unterstützung in dieser für die Kinder und Eltern belastenden und über Tod oder Leben entscheidenden Situation haben sich die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) und die Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) angeboten, die Prioritäten in der Behandlung der infrage kommenden Kinder festzulegen. Um an dem geplanten Verlosungsprogramm teilnehmen zu können, hatte Novartis zwar medizinische Einschlusskriterien genannt, diese aber so wenig präzise formuliert, dass sich vermutlich zu viele Eltern gemeldet hatten. In den Einschlusskriterien wurde nämlich weder der SMA-Typ, der Schweregrad der Erkrankung, der Beginn der Symptome noch die bisherige Behandlung und deren Verlauf abgefragt (aerzteblatt, 2020b). Wonach Novartis dann letztlich die Auswahl der an der Verlosung teilnehmenden Bewerber getroffen hat, blieb völlig intransparent. Zudem wurde nicht bekannt gegeben, wie viele Bewerbungen für die Verlosung eingegangen waren. Für Eltern der betroffenen Kinder ist dies eine extrem belastende Situation: Wenn die Kinder während der Wartezeit auf den Losentscheid älter als zwei Jahre wurden, konnte ihnen das Mittel nicht mehr verabreicht werden – die auf die Behandlung hoffenden Eltern standen somit unter erheblichem Erwartungs- und Zeitdruck. Einem Kind wurde das Mittel von der Krankenkasse bewilligt, nachdem der Anwalt der Eltern diesen Fall beim Sozialgericht eingereicht hatte – allerdings vier Tage nach dem zweiten Geburtstag des betroffenen Kindes. Nun lag zwar eine positive Entscheidung für die Behandlung vor, wegen der Überschreitung der Altersgrenze konnten die Eltern des Kindes aber keine Klinik finden, die das Mittel verabreichen wollte. Äußerst bedenklich ist auch, dass Krankenkassen bei solchen Entscheidungen nicht immer den Medizinischen Dienst der Krankenkassen (MDK) oder neuromuskuläre Zentren mit einbezogen haben. In diesen Fällen bleibt dann oft unklar, ob die Therapie mit Zolgensma® – medizinisch und wissenschaftlich begründet – tatsächlich auch die beste infrage kommende Behandlung darstellt (Ziegler et al., 2019).

Leider war in dieser Vorzulassungszeit auch kein einheitliches Verhalten der Krankenkassen erkennbar. Wenn eine Krankenkasse für die Behandlung mit Zolgensma® aufkommt, setzt dies die anderen Krankenkassen in Zugzwang. So kommt zum Druck durch die Medien das Konkurrenzverhalten der Krankenkassen untereinander hinzu. Den Behandlungszentren wird aber die weniger medienwirksame Nachsorge (im ersten Behandlungsjahr ca. 6.000 €) für die Kinder, die das Medikament vor der offiziellen Zulassung verabreicht bekommen haben, nicht von den

Krankenkassen vergütet (Ziegler et al., 2019). Dabei sind die Rahmenbedingungen eigentlich klar geregelt: In Deutschland dürfen noch nicht zugelassene Arzneimittel nur dann zu Lasten der GKV verordnet werden, wenn eine unmittelbare Lebensgefahr und keinerlei erfolgversprechende Alternativen zur Verfügung stehen – in Deutschland ist aber Spinraza® als Behandlungsoption bei SMA zugelassen. Dennoch wurde Zolgensma® in der Zwischenzeit z. B. in Heidelberg und Dresden zu Lasten von GKV eingesetzt – auch dem großen Druck der Medien geschuldet. So hatte sich die BILD-Zeitung nachdrücklich für die Behandlung des „kranken Baby John" eingesetzt, das die „2-Millionen-Spritze" bekommen sollte. Und als es dann soweit war, hieß es: „Es ist geschafft! Es klappt! Der kleine John kann gerettet werden! Er bekommt die 2-Millionen-Euro Spritze" (BILD vom 21.10.2019). Und das Lob für die Kasse kam postwendend: „Bravo, AOK plus! So schnell, so unbürokratisch." Der Spiegel vom 16.11.2019 berichtet über das Baby Michael aus Ludwigsburg unter dem Titel „Muskeln für Michael" (S. 116) „Für Babys mit der lebensgefährlichen Krankheit SMA gibt es ein vielversprechendes Medikament. Das Problem: Es kostet fast zwei Millionen Euro. Wie teuer dürfen Arzneimittel sein?".

Die Firma Novartis bestreitet übrigens, dass sie als Unternehmen hinter solchen öffentlichkeitswirksamen Meldungen steht. Dennoch kommt ihr das Ganze sicherlich nicht ungelegen: Es dürfte wohl zum Bekanntheitsgrad und damit zur Nachfrage nach Zolgensma® beitragen, was sich ohne Frage positiv im Betriebsergebnis und Profit niederschlagen wird – und das schon vor einer europäischen Zulassung. Die Aktionäre werden zufrieden sein! Diese Entwicklung war dann wohl auch der Grund für einen am 13.11.2019 verschickten „Brandbrief" der Gesetzlichen Krankenversicherungen, des Gemeinsamen Bundesausschusses und des Verbands der Universitätsklinika Deutschlands an den Gesundheitsminister Jens Spahn (GKV-Spitzenverband et al., 2019). Dabei standen zwei Forderungen im Mittelpunkt: Zum einen sollen die pharmazeutischen Unternehmen verpflichtet werden, die Anwendung von Arzneimitteln vor der Zulassung nur im Rahmen von den bereits weiter oben erwähnten Härtefallprogrammen zu ermöglichen, in denen die Mittel zur Verfügung gestellt und unter Studienbedingungen eingesetzt werden. Zum anderen muss die „Sicherstellung und Finanzierung einer qualitativ hochwertigen Arzneimitteltherapie auf dem Stand des medizinischen Wissens und der gesetzlichen Vorgaben erfolgen." (GKV-Spitzenverband et al., 2019).

Das Härtefallprogramm als Forschungschance

Ein systematisch geplantes und medizinisch kompetent unterstütztes Härtefallprogramm hätte die Chance geboten, Daten zu sammeln und die neue Therapie mit Evidenz aus der realen Versorgung zu untermauern. Die Methoden der Versorgungsforschung hätten in dieser Situation einen wirksamen Rahmen bieten können. Gerade bei solchen seltenen Krankheiten wie SMA ist es notwendig, vorhan-

dene Register weiterzuentwickeln oder sogar neu einzurichten, um die Daten zum Potential, zu fest definierten Endpunkten, zu möglichen Risiken und unerwünschten Wirkungen in geeigneter Form zu sammeln und mit anderen Behandlungszentren auszutauschen und zu vergleichen. Für SMA wurde in Deutschland bereits ein Register angelegt (www.smartcare.de, www.sma-register.de). Solche Register bieten gerade für Patienten, die mit *Orphan*-Arzneimitteln bei seltenen Krankheiten behandelt werden, eine gute Basis für neue Erkenntnisse. Aufgrund regelmäßiger Auswertungen und der Publikation der gefundenen Ergebnisse kann dann erkannt werden, ob das neue Mittel eine evidenzbasierte Innovation im Vergleich zu der bisherigen Standardtherapie darstellt (Pechmann et al., 2019). Eine bisherige Standardtherapie gibt es ja auch für die Indikation SMA, wie bereits weiter oben beschrieben wurde: Das Mittel Spinraza® ist seit 2017 in Deutschland zugelassen und kann nach der damaligen positiven AMNOG-Bewertung („erheblicher Zusatznutzen bei der Behandlung der SMA Typ 1“) bei allen Patienten mit 5q-assoziierter SMA angewendet werden. Die Kosten der Therapie im ersten Jahr liegen durch die initiale Aufsättigungsphase bei 570.471,30 €, in den folgenden Jahren dann bei 285.235,65 €.

Preisbildung

Bezüglich der Preisbildung des Mittels Zolgensma® hält sich Novartis eher bedeckt. Als Begründung für den hohen Preis (1,9 Mio. €) werden die Produktions- und Entwicklungskosten, aber vor allem auch der Preis des Mittels Spinraza® genannt: Spinraza® werde schließlich etwa zehn Jahre lang alle vier Monate verabreicht, was pro Jahr nach doppelt so hohen Kosten im ersten Jahr etwa 290.000 € an Kosten verursacht. Die Wirkung von Zolgensma® soll hingegen mehrere Jahre anhalten – wie lange genau, dazu gibt es bisher noch keine Erfahrungen. Es würden sich also für Spinraza® etwa doppelt so hohe Therapiekosten ergeben wie für Zolgensma®. Beim Preis von Zolgensma® ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass der Wirkstoff nicht von Novartis direkt entwickelt wurde, sondern von dem Unternehmen AveXis, das Novartis im Jahr 2018 für 8,7 Mrd. US-$ gekauft hat. Und da es sich bei der SMA um eine seltene Erkrankung mit relativ wenigen behandlungsbedüftigen Kindern handelt, wurde ein hoher Preis festgesetzt, damit sich die Investition AveXis auszahlt (aerzteblatt, 2020). Dies ist eine immer häufiger zu beobachtende Ausgangssitation bei der Preisfindung neuer Arzneimittel: Die Wirkstoffe kommen nicht aus der eigenen Forschung, wie dies früher der Fall war (sogenannte *old pharmaceutical research*), sondern werden bei biotechnologisch orientierten *Start-ups* eingekauft, oft sogar mit der gesamten Firma. Unter diesen Bedingungen kommt es dann zu einer Dreiteilung der Kalkulation für den Preis: Waren es früher nur die Kosten der Forschung und der Durchführung von klinischen Studien, die bei der Kalkulation der Preise ein Rolle spielten, so sind es heu-

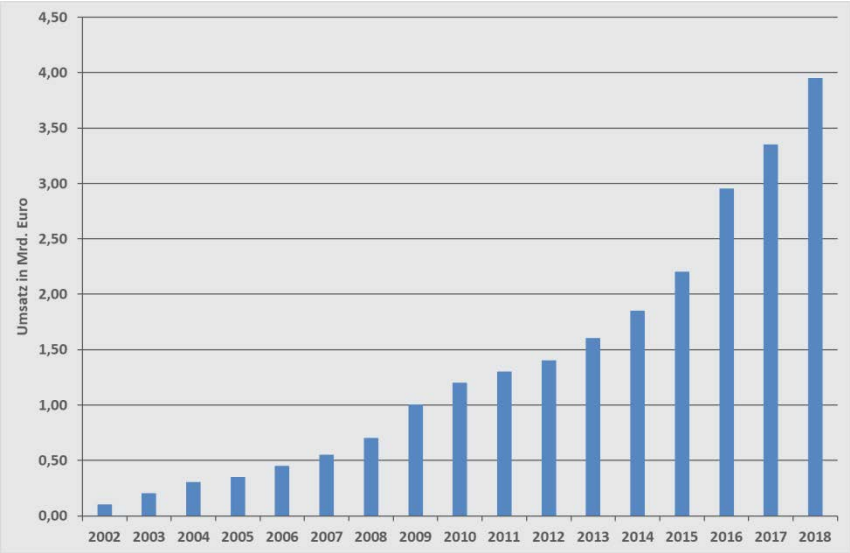
te die Kosten für den Einkauf des fremderforschten Wirkstoffs (oft mitsamt der ganzen Firma), für die pharmakologische Forschung sowie für die klinischen Studien, die für die Marktzulassung notwendig sind. Diese „aufgeteilte“ Forschung (also *new pharmaceutical research*) führt damit letztlich zu deutlich höheren Preisen als dies in Zeiten der *old pharmaceutical research* der Fall war.

Pay-4-Performance

In den USA bietet Novartis den dortigen Krankenversicherungen, also vor allem den region- oder firmenbasierten *Health Maintenance Organizations* (HMO's) bei einer Therapie mit Zolgensma® eine Ratenzahlung mit Preisnachlässen abhängig vom Behandlungserfolg im Rahmen von *Managed-Care*-Modellen an. Eine ähnliche Form der Finanzierung wurde kürzlich auch in Deutschland zwischen Novartis und der Gesellschaft für Wirtschaftlichkeit und Qualität bei Krankenkassen (GWQ Service-Plus) für die CAR-T-Zelltherapie in der Onkologie vereinbart (König et al., 2020). Novartis verpflichtet sich in diesem Vertrag dazu, die Therapiekosten zurückzuzahlen, wenn die behandelte Person einen bestimmten Zeitraum nicht überlebt. Ist das Ziel einer Therapie, ein Menschenleben zu verlängern, wird mit diesem Erstattungsverfahren dem menschlichen Leben ein monetärer Wert zugeschrieben. Ob dies ein richtiger Ansatz für die Finanzierung von neuen und teuren Behandlungsmöglichkeiten in der Zukunft ist, sollte intensiv unter ethischen Gesichtspunkten diskutiert werden. Das deutsche Gesundheitssystem ist auf den Grundsätzen der Menschenwürde, Chancengleichheit, Verteilungsgerechtigkeit und Solidarität ausgerichtet – ein Menschenleben ökonomisch zu bewerten, ist daher in unserem Gesundheitssystem nicht vorgesehen. Insofern sind auch Preisvorstellungen von pharmazeutischen Unternehmen auf dieser Basis nicht akzeptabel. Es sollten allerdings gesundheitsökonomische Evaluationen auf der Basis lebenslanger Krankheitskosten herangezogen werden, wenn die Kosten für bestimmte Behandlungen und deren Erfolgswahrscheinlichkeit vergleichend bewertet werden. Dies ist aber letztlich nur aus der realen Versorgung abzuleiten. Der Patientennutzen sollte daher das Maß aller Entscheidungen sein, auch bezüglich der Begründung der Preise für Arzneimittel. Und dieser Patientennutzen bzw. die Wirtschaftlichkeit einer Behandlung ist nach § 35 b des 5. Sozialgesetzbuches (SGB V) folgendermaßen definiert: „Beim Patienten-Nutzen sollen insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität, bei der wirtschaftlichen Bewertung auch die Angemessenheit und Zumutbarkeit einer Kostenübernahme durch die Versichertengemeinschaft, angemessen berücksichtigt werden.“ Aus all dem folgt, dass wir im Vesorgungsalltag nach den Methoden der Versorgungsforschung insbesondere bei neuen Arzneimitteln, die einen innovativen Ansatz gegenüber den

bisher verfügbaren Optionen versprechen, eine über drei bis fünf Jahre angesetzte Begleitforschung durchführen sollten, um den Wert einer Therapie erkennen und nach den Gesichtspunkten Patientennutzen und Wirtschaftlichkeit bewerten zu können. Eine Zulassung, zumal eine wie seit einigen Jahren mehr und mehr durchgeführte beschleunigte Entscheidung für den Marktzutritt, ist noch kein geeigneter Nachweis des Patientennutzens und der Wirtschaftlichkeit einer neuen Behandlungsoption. Hier müssen pharmazeutische Unternehmen verpflichtet werden, auch weitere Studien nach der Zulassung zu finanzieren und gemeinsam mit medizinischen Kompetenzzentren durchzuführen. Nach Abschluss solcher Studien ist dann am ehesten eine Einschätzung des Wertes der neuen Therapie möglich, die dann auch zu einer angemessenen Preisfindung führen kann (Glaeske et al., 2017). Bei solchen Preisfindungskonzepten ist dann auch die Grundlagenforschung zu berücksichtigen, die z. B. bei der CAR-T-Zelltherapie in den USA an einer Universität erfolgte, finanziert durch Investoren und vor allem durch Steuergelder. Die Forschungskosten des pharmazeutischen Unternehmens allein können in vielen Fällen wie auch in diesem nicht als Grund für die hohen Arzneimittelkosten akzeptiert werden – es ist daher letztlich intransparent, wie solche Preise, auch bei Zolgensma® oder Spinraza®, zustande kommen. Vielfach werden solche extrem hohen Kosten bereits mit einem zynischen Kalkül in Zusammenhang gebracht – unter der Überschrift: „Das Leid bestimmt den Preis“ (SZ vom 4.3.2020). Unter dieser Aussage werden die Ergebnisse von zwei Publikationen zusammengefasst, die im JAMA bzw. JAMA Internal Medicine erschienen sind (Wouters, 2020 bzw. Wouters et al., 2020). Danach haben pharmazeutische Unternehmen ihre Gewinne in den Jahren 2000 bis 2018 deutlich erhöhen können, die Profite der 35 größten Firmen dieser Branche lagen nahezu doppelt so hoch wie bei Unternehmen anderer Branchen. Die Pharmaindustrie konnte ähnliche Gewinnspannen wie Microsoft, Alphabet, Apple oder Amazon für sich verbuchen, auch ein Resultat der Preiserhöhungen für viele Arzneimittel von 2007 bis 2018 um inflationsbereinigt 159 %. Als Grund werden immer wieder die Forschungskosten herangezogen, die oftmals im Schnitt mit 1,5 bis 2 Mrd. € angegeben werden, unterschiedlich je nach Indikationsgebiet. In den zitierten Studien werden die mittleren Forschungskosten für jedes der 63 seit 2009 neu zugelassenen Arzneimittel mit 985 Mio. US-$ angegeben. Gleichzeitig wurden aber in den Jahren 1999 bis 2018 für die Lobbyarbeit im politischen Umfeld und bei Ärzten 4,7 Mrd. US-$ „investiert“. Diese Ergebnisse aus den USA haben in einem globalisierten Pharmamarkt auch Auswirkungen auf Europa und damit auch auf Deutschland und sind bezüglich des Angebotes und des Preisgefüges unübersehbar. Insofern sind auch bei uns eigene Studien wie im JAMA unverzichtbar, um mehr Licht ins Dunkel der Preisfindung bei Arzneimitteln zu bringen und um die Forderungen nach notwendiger Transparenz zur Begründung der ständig steigenden Arzneimittelpreise im patentgeschützten Markt unterstützen zu können.

Abbildung 6.1: Umsatz durch *Orphan*-Arzneimittel



Quelle: nach Viciano & Catanzaro, 2020

Die in diesem Kapitel vorgestellten Arzneimittel gehören zu der Gruppe der *Orphan*-Arzneimittel, also zu der Gruppe von Arzneimittel die bei seltenen Krankheiten (*Orphan diseases*) eingesetzt werden. Als *Orphan disease* gilt in Europa eine Krankheit, unter der maximal fünf Einwohner pro 10.000 Einwohner leiden. Die Forschung im Bereich *Orphan-Arzneimittel* hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen, entsprechend stieg auch die Anzahl an zugelassenen Arzneimitteln. Die Verordnungen all dieser Mittel nehmen derzeit bereits etwa 1,5 % der Gesamtverordnungen der GKV ein, führen aber aufgrund ihrer relativ hohen Preise zu einem Ausgabenanteil von rund 10 %. Die Abbildung 6.1 zeigt die steigenden Anteile der Ausgaben für *Orphan*-Arzneimittel in Deutschland. Zu den *Orphan*-Arzneimitteln gab es im letztjährigen Innovationsreport 2019 ein eigenes Kapitel (S. 26-31).

Wie geht es weiter?

Nach Zolgensma® wird es wieder ein Mittel geben, das mit einem noch höheren Preis in den Markt einsteigt. Daher ist eine Preisgestaltung, die sowohl die Interessen der Pharmaunternehmen als aber auch die des Gesetzgebers und der Krankenkassen berücksichtigt, längst überfällig – die Preise müssen angemessen und zumutbar für ein Gesundheitssystem sein, so fordert es der § 25 b im SGB V. In den JAMA-Beiträgen hieß es in diesem Zusammenhang, dass schon jetzt die pau-

senlose Erhöhung der Preise auf Kosten der Verbraucher und der Allgemeinheit geht. Dabei gibt es bereits faire Vorschläge zur Umsetzung vertretbarer Preise: Bei Marktzulassung sollte bei *Orphan*-Arzneimitteln ein vorläufiger europäischer Durchschnittspreis ermittelt werden und der pU hat innerhalb der nächsten 24 Monate Zeit, methodisch akzeptable Daten zu erheben und vorzulegen, die einen möglicherweise höheren Preis rechtfertigen. Dieser sogenannte „Dynamische Evidenzpreis" könnte eine Möglichkeit sein, die Problematik hinsichtlich des Härtefallprogramms und der hohen, aber schwer nachvollziehbaren Preise in den Griff zu bekommen (Korzilius, 2019).

Das Verhalten von Novartis im Zusammenhang mit der Anwendung von Zolgensma®, ob berechtigt oder nicht, sollte zur Folge haben, dass die Vorgaben zur Umsetzung des Härtefallprogramms überarbeitet werden. Dazu gehören auch Auflagen für die öffentliche Darstellung von Arzneimitteln, für die weder ausreichende Daten noch eine Zulassung vorliegen. Eine solche mit Hoffnungen verbundene Darstellung muss als Werbung für ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel gewertet werden, die in Deutschland und Europa untersagt ist und deren Veröffentlichung spürbare Sanktionen für den jeweiligen pU nach sich ziehen sollte, zumal dann, wenn schon erprobte und zugelassene Alternativen zur Verfügung stehen und diese Mittel dann im Rahmen solcher öffentlichkeitswirksamer Aktivitäten zu Mittel der zweiten Wahl heruntergestuft werden. In einem Brief an Gesundheitsminister Spahn haben u. a. der Ersatzkassenverband vdek und der G-BA darum gebeten, die Auflagen für die Umsetzung des Härtefallprogramms gesetzlich zu regeln. In diesem Zusammenhang soll dafür Sorge getragen werden, dass eine Arzneimitteltherapie nur evidenzbasiert und anhand von gesetzlichen Vorgaben erfolgen dürfe und nicht, wie im Falle Zolgensma®, auf Druck von Medienkampagnen. Damit würden die Zulassung, die Verfahren des G-BA und die Verhandlungen zum Erstattungsbetrag geschwächt, wenn nicht sogar ausgehebelt werden (Sucker-Sket, 2019). Der Gesundheitsminister hat sich daraufhin an Novartis gewandt – das Ergebnis war das Härtefallprogramm als Verlosung, eine ungeeignete Strategie (aerzteblatt, 2019). Zolgensma® hat inzwischen von der Europäischen Kommission eine bedingte Zulassung erhalten. Diese Art der Zulassung ist mit der Auflage verbunden weitere Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit zu sammeln. Die Gewinne bei der Vermarktung dieses Produktes sollten ausreichen, um solche Studien zum Nutzen und zur Sicherheit der behandlungsbedürftigen Kinder zu finanzieren und damit die Evidenz zur Anwendung dieses Mittels zu verbessern, mit dem viele Hoffnungen der Ärzte, vor allem aber der Eltern verbunden sind. Falls sich mit der Evidenzgenerierung auch Aspekte der Effizienzoptimierung gegenüber anderen Therapieoptionen zeigen lassen, wird schließlich auch die Anforderung an die Leistungsvoraussetzung der GKV nach dem SGB V berücksichtigt. Es heißt nämlich dort im § 2: „Qualität und Wirksamkeit der Leistungen haben dem allgemein aner-

kannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen“. Allerdings wird auch gefordert, dass immer „unter Berücksichtigung des Wirtschaftlichkeitsgebotes“ geprüft werden muss, ob mit weniger eingesetzten Ressourcen das gewünschte Therapieergebnis erreicht oder mit den gleichen wie den vorher eingesetzten Ressourcen ein besseres Ergebnis erzielt werden kann.

Ganz in diesem Sinne sind auch die folgenden Handlungsempfehlungen zur Anwendung von Zolgensma® zu verstehen, die eine Autor*innengruppe im Sinne eines Expertenrates publiziert hat (Ziegler et al., 2020):

„Der Erfolg der Therapie hängt nach den bisherigen Erkenntnissen genauso wie bei der zugelassenen Nusinersentherapie vor allem vom Zeitpunkt der Behandlung und damit vom Krankheitsstadium ab. Eine altersgerechte motorische Entwicklung ist allenfalls bei einer präsymptomatisch begonnenen Therapie möglich.

Die Anwendung der Genersatztherapie der SMA muss in spezialisierten Behandlungszentren und unter strengen Sicherheitsauflagen erfolgen, definierte Qualitätskriterien sind einzuhalten.

Der Erfolg der Behandlung und die Erfassung möglicher Nebenwirkungen müssen systematisch, im Langzeitverlauf und im Vergleich zu anderen Therapien, insbesondere der Nusinersentherapie, in einem nationalen, industrieunabhängigen Register erfasst, dokumentiert und ausgewertet werden. In Deutschland steht mit dem SMArtCARE eine entsprechende Registerplattform bereits zur Verfügung.“

Die Auswertung von gut geführten Krankheitsregistern gehört zum Bereich der Versorgungsforschung. Für die Finazierung solcher Register sind unterschiedliche Modelle denkbar: So finanziert sich das Krankheitsregister des Deutschen-Rheumaforschungszentrum RABBIT-SpA z. B. durch Eigenmittel und durch die Hersteller der in der Therapie angewendeten Indexsubstanzen (siehe https://rabbit-spa.de/), während z. B. das Hämophilieregister am Universitätsklinikum in Hamburg seine finanzielle Basis durch Eigenmitteln, durch die Unterstützung von pharmazeutischen Herstellern und durch einen finanziellen Beitrag von Krankenkassen absichert. In jedem Fall müssen aber unabhängig von ökonomischen Interessen durchgeführte Analysen der Daten das Ziel verfolgen, die Qualität der Versorgung sicherzustellen bzw. wenn notwendig zu verbessern. Daher sollte eine gemeinsam mit den mediznischen Experten vereinbarte Versorgungsforschung unter Berücksichtigung der zitierten Anwendungsempfehlungen dazu führen, den möglichen Nutzen einer SMA-Therapie zugunsten der behandlungsbedüftigen Kinder erkennen und gegenüber den denkbaren Risiken besser abwägen zu können. Das in Deutschland bereits etablierte SMArtCARE Register verfolgt

diesen Zweck und soll als krankheitsspezifisches Register insbesondere den Vergleich verschiedener Therapien ermöglichen. Die Datenanalyse erfolgt dabei unabhängig von den Sponsoren durch das akademische Netzwerk (Pechmann et al., 2019). Zur Vervollständigung der Darstellung des Behandlungsverlaufs können neben den Registerdaten auch die administrativen Kassendaten einen Beitrag leisten. Auf diese Weise kann die Versorgungsforschung eine wichtige Hilfe in einem solchen Implementierungsprozess eines neuen Arzneimittels sein – nutzen wir sie also zugunsten einer verbesserten Therapie- und Entscheidungssicherheit bei der Behandlung von schwer erkrankten Kindern, um den Krankheitsverlauf nachweislich positiv und nachhaltig zu beeinflussen.

Quellen

aerzteblatt (2019). Gesundheits-ministerium ruft zu Härtefallprogramm für Zolgensma auf. https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/107787/Ge%C2%ADsund%C2%ADheits%C2%ADmi%C2%ADnis%C2%ADterium-ruft-zu-Haertefallprogramm-fuer-Zolgensma-auf, letzter Zugriff: 20.04.2020.

aerzteblatt (2020a). Spinale Muskelatrophie: Millionenteures Medikament Zolgensma vor Zulassung in Europa. https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/111477/Spinale-Muskelatrophie-Millionenteures-Medikament-Zolgensma-vor-Zulassung-in-Europa, letzter Zugriff: 20.04.2020.

aerzteblatt (2020b). Zolgensma®-Härtefallprogramm: Begrenzung auf dringliche Fälle vorgeschlagen. https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/109261/Zolgensma®-Haertefallprogramm-Begrenzung-auf-dringliche-Faelle-vorgeschlagen, letzter Zugriff 25.3.2020

Al-Zaidy S, Pickard AS, Kotha K, Alfano LN, Lowes L, Paul G et al. (2018). Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. Pediatr Pulmonol. 54(2): 179-185.

Baranello G, Servais L, Day JW, Deconinck N, Mercuri E, Klein A et al. (2019). FIREFISH Part 1: 1-Year Results on Motor Function in Babies with Type 1 SMA (S25.003). Presented at 71st American Academy of Neurology Annual Meeting, Philadelphia, Pennsylvania.

BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2020). Härtefallprogramme/ Compassionate Use. https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/KlinischePruefung/CompassionateUse/Tabelle/_node.html, letzter Zugriff: 20.04.2020.

Calucho M, Bernal S, Alias L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ et al. (2018). Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. Neuromuscul Disord. 28(3): 208-215.

Charnas, L, Voltz E, Pfister C, Peters T, Hartmann A, Berghs-Clairmont C et al. (2017). Safety and efficacy findings in the first-in-human trial (FIH) of the oral splice modulator branaplam in type 1 spinal muscular atrophy (SMA): interim results. Neuromuscul Disord 27(2): 207-208.

ClinicalTrials.gov (2014). An Open Label Study of LMI070 (Branaplam) in Type 1 Spinal Muscular Atrophy (SMA). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02268552, letzter Zugriff: 21.04.2020.

Dabbous O, Maru B, Jansen J P, Lorenzi M, Cloutier M, Guérin A et al. (2019). Survival, motor function, and motor milestones: comparison of AVXS-101 relative to nusinersen for the treatment of infants with spinal muscular atrophy type 1. AdvTher 36(5): 1164-1176.

DGM – Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (2017). Leitfaden zu den internationalen SMA Therapiestandards von 2017. https://www.dgm.org/publikationen/sma-leitfaden-internationalen-therapiestandards, letzter Zugriff: 09.06.2020.

EMA – European Medicines Agency (2017). EPAR (Public Assessment Report) Spinraza. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spinraza, letzter Zugriff: 03.02.2020.

EMA – European Medicines Agency (2020a). Summary of positive opinion for Zolgensma. https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-zolgensma_en.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2020.

EMA – European Medicines Agency (2020b). New gene therapy to treat spinal muscular atrophy. https://www.ema.europa.eu/en/news/new-gene-therapy-treat-spinal-muscular-atrophy-corrected, letzter Zugriff: 07.05.2020.

Farrar M A, Vucic S, Johnston H M, du Sart D & Kiernan M C (2013). Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. Journal Pediatr 162(1): 155-159.

FDA – Food and Drug Administration (2019). Statement on data accuracy issues with recently approved gene therapy. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-data-accuracy-issues-recently-approved-gene-therapy, letzter Zugriff: 14.04.2020

Finkel R, Day J, Darras B, Kuntz N, Connolly A, Crawford T et al. (2019). O. 40 Intrathecal administration of onasemnogene abeparvovec gene-replacement therapy (GRT) for spinal muscular atrophy type 2 (SMA2): phase 1/2a study (STRONG). J Neuromuscul Dis 29: S207.

GKV-Spitzenverband, Verband der Universitätsklinika Deutschland, G-BA, AOK Bundesverband, BKK Dachverband, IKK et al. (2019). Einsatz des Arzneimittels Zolgensma® ohne europäische Zulassung. https://www.politico.eu/wp-content/uploads/2019/11/Gemeinsames-Schreiben-an-BM-Spahn-wg.-Zolgensma_Final-1.pdf, letzter Zugriff: 12.05.2020.

Glaeske G, Ludwig WD & Weißbach L (2017). Pflicht zur späten Nutzenberwertung. Dtsch Ärztebl 114(45): A2086-2092.

ICER – Institute for Clinical and Economic Review (2018). Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value. https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/07/ICER_SMA_Final_Evidence_Report_ 040319.pdf, letzter Zugriff: 20.04.2020.

IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2019). Neugeborenenscreening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie. https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/s-projekte/s18-02-neugeborenenscreening-auf-spinale-muskelatrophie-sma.10782.html, letzter Zugriff: 20.04.2020.

IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2020). Neugeborenenscreening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie. Abschlussbericht. https://www.iqwig.de/download/S18-02_Neugeborenenscreening-auf-5q-assoziierte-SMA_Abschlussbericht_V1-0.pdf, letzter Zugriff: 06.05.2020.

König J, Wulf GG, Trümper L & Wiesemann C (2020). Medizinethik: Erstattungsverfahren in der Kritik. Dtsch Arztebl 117(9): A-430 / B-377 / C-364.

König K, Pechmann A, Thiele S, Walter MC, Schorling D, Tassoni A et al. (2019). De-duplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany. Orphanet J Rare Dis 14(152): 1-7.

König J, Trümper L, Wulf GG & Wiesemann C (2020). Medizinethik: Erstattungsverfahren in der Kritik. Dtsch Arztebl 117(9): A-430 / B-377 / C-364.

Korzilius, H (2019). Arzneimittel: Modelle für gerechtere Preise. https://www.aerzteblatt.de/archiv/206073/Arzneimittel-Modelle-fuer-gerechtere-Preise, letzter Zugriff: 25.03.2020.

Lally C, Jones C, Farwell W, Reyna SP, Cook S F & Flanders W D (2017). Indirect estimation of the prevalence of spinal muscular atrophy Type I, II, a nd III in the United States. Orphanet J Rare Dis 12(1): 175.

Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW et al. (2017). Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 377(18): 1713-1722.

Mercuri E (2019). Update from SUNFISH Part 1: Safety, Tolerability and PK/PD from the Dose-Finding Study, Including Exploratory Efficacy Data in Patients with Type 2 or 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Risdiplam (RG7916). S25.007. Presented at 71st American Academy of Neurology Annual Meeting, Philadelphia, Pennsylvania, 4-10 May 2019.

ClinicalTrials.gov (2017). Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (STR1VE) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03306277?term=STR1VE&rank=1, letzter Zugriff: 06.05.2020

ClinicalTrials.gov (2018a). Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (STRIVE-EU) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03461289, letzter Zugriff: 06.05.2020.

ClinicalTrials.gov (2018b). Pre-8Symptomatic Study of Intravenous AVXS-101 in Spinal Muscular Atrophy (SMA) forPatients With Multiple Copies of SMN2 (SPR1NT) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505099?term=SPR1NT&rank=1, letzter Zugriff: 06.05.2020.

Novartis (2019). Novartis announces AVXS-101 intrathecal study update. https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-announces-avxs-101-intrathecal-study-update, letzter Zugriff: 20.04.2020.

Novartis (2020). Zolgensma® data shows rapid, significant, clinically meaningful benefit in SMA including prolonged event-free survival, motor milestone achievement and durability now up to 5 years post-dosing. https://www.novartis.com/news/media-releases/zolgensma-data-shows-rapid-significant-clinically-meaningful-benefit-sma-including-prolonged-event-free-survival-motor-milestone-achievement-and-durability-now, letzter Zugriff: 06.05.2020.

Ogino S & Wilson RB (2002). Genetic testing and risk assessment for spinal muscular atrophy (SMA). Hum Genet 111(6): 477-500.

Package Insert Zolgensma® (2019). Package Insert Zolgensma®. https://www.fda.gov/media/126109/download, letzter Zugriff: 07.05.2020.

Pechmann A, König K, Bernert G, Schachtrup K, Schara U, Schorling D et al. (2019). SMArtCARE - A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis 14(1): 18.

Roche (2020a). Roche's Risdiplam meets primary endpoint in pivotal FIREFISH trial in infants with type 1 spinal muscular atrophy. https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-01-23.htm, letzter Zugriff: 15.06.2020.

Roche (2020b). Roche's risdiplam meets primary endpoint in pivotal SUNFISH trial in people with type 2 or 3 spinal muscular atrophy. https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2019-11-11.htm, letzter Zugriff: 20.04.2020.

Roche (2020c). Roche provides regulatory update on risdiplam for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA). https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-04-07.htm, letzter Zugriff: 20.04.2020.

Russman B (2007). Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. J Child Neurol 22(8): 946-951.

Schorling DC, Pechmann A & Kirschner J (2020). Advances in treatment of spinal muscular atrophy–new phenotypes, new challenges, new implications for care. J Neuromuscul Dis 7(1): 1-13.

Servais L, Baranello G, Day JW, Deconinck N, Mercuriet E, Klein A et al. (2019). FIREFISH Part 1: Survival, Ventilation and Swallowing Ability in Babies with Type 1 SMA Receiving Risdiplam (RG7916). S25.008. Presented at 71st American Academy of Neurology Annual Meeting, Philadelphia, Pennsylvania, 4-10 May 2019.

Servais L, Kirschner J & Muntoni F (2020). Randomisation versus prioritisation in a managed access programme: Lessons from spinal muscular atrophy. Neuromuscul Disord 30(4):267-269.

Strauss KA, Swoboda KJ, Farrar M, et al. AVXS-101 gene-replacement therapy in presymptomatic spinal muscular atrophy: SPR1NT study update. Communication presented at American Academy of Neurology 2019-71st Annual Meeting; May 4-10, 2019; Philadelphia, PA, USA.

Sucker-Sket K (2019). Zolgensma: Kassen fordern Härtefallprogramm auf Herstellerkosten. https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/11/19/zolgensma-kassen-fordern-haertefallprogramm-auf-herstellerkosten, letzter Zugriff: 25.3.2020.

Viciano A, Catanzaro M (2020). Der Wert des Lebens. Süddeutsche Zeitung 118 (23./24.5): 35.

Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC et al. (2017). Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):124.

Vill K, Kölbel H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemöller B, Harms E et al. (2019). One Year of Newborn Screening for SMA – Results of a German Pilot Project. Journal of Neuromuscular Diseases 6 (2019) 503–515.

Wouters OJ (2020). Lobbying Expenditures and Campaign Contributions by the Pharmaceutical and Helath Product Industry in the United States, 199 – 2018. JAMA Internal Medicine doi: 10/1001/ja,ainternmed.2020.0146.

Wouters OJ, McKee M, Luyten J (2020). Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018. JAMA, 323,9: 844-853.

Wurster CD & Günther R (2020). Neue Therapien der spinalen Muskelatrophie. Der Nervenarzt, 1-7.

Ziegler A, Müller-Felber W, Hahn A, von Moers A, Schara U, Kirschner J (2019). Gentherapie ohne Zulassung. Deutsches Aerzteblatt, 116 (48), A2232-34.

Ziegler A, Wilichowski E, Schara U, Hahn A, Müller-Felber W, Johannsen J et al. (2020). Handlungsempfehlungen zur Gentherapie der spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene Abeparvovec –AVXS-101. Der Nervenarzt.

7 Zulassung von Nusinersen durch FDA und EMA

Frauke Naumann-Winter, Marion Haberkamp, Wiebke Löbker, Karl Broich, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Im Rahmen dieses Beitrags wird ein kurzer Überblick über die Entwicklungs- und Zulassungsgeschichte von Nusinersen (Spinraza®) zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA) gegeben, der primär auf öffentlich verfügbaren Dokumenten der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) (EMA, 2017b) und der US-amerikanischen *Food and Drug Administration* (FDA) (FDA, 2016) basiert. Der Fokus liegt hier auf grundsätzlichen Aspekten bei der Bewertung zur Zulassung, samt Verweisen auf regulatorische Instrumente bzw. erläuternde Hintergrundinformationen zu den Entwicklungsbedingungen. Für die Einzelbewertung, zum Krankheitsbild und den Verordnungsdaten mit Nusinersen soll auf das Wirkstoffkapitel 4.22 verwiesen werden.

Starthilfe für Arzneimittelentwicklung durch öffentliche und wohltätige Organisationen

Die Zulassung von Nusinersen, dem ersten Medikament, das den Krankheitsverlauf der 5q spinalen Muskelatrophie (SMA) verbessert, wurde ermöglicht durch jahrzehntelange Forschung (Kolb & Kissel, 2011). Bahnbrechende Erkenntnisse zur Genetik der SMA und Expression des *Survival-Motor-Neuron* (SMN)-Proteins wurden seit 1995 auch durch öffentlich geförderte Forschung gewonnen (siehe Übersicht in NINDS, 2019). Interessanterweise wurde auch grundlegende translationale Forschung finanziell von SMA Patientenorganisationen unterstützt. Gerade im Bereich seltener Erkrankungen tragen diese ursprünglich eher für die emotionale Unterstützung von ebenfalls betroffenen Familien gegründeten Initiativen dazu bei, fokussierte Forschung auf allen Ebenen voranzutreiben (siehe auch Terry et al., 2007). Durch die Vernetzung von Wissenschaftlern, durch gemeinsame Symposien und Forschungsnetzwerke, durch die Finanzierung von Grundlagenforschung und die Gründung von Patientenregistern oder Gewebebanken geben sie Starthilfe für potentielle Therapieansätze, bis pharmazeutische Unternehmen in vielversprechende Entwicklungen einsteigen, wie z. B. im Fall von SMA die Firma ISIS (später Ionis, später Biogen). Es ging auch auf die Initiative von Patientenorganisationen zurück, dass im November 2016 ein Workshop zur Spinalen Muskelatrophie bei der Europäischen Zulassungsbehörde EMA (EMA, 2016c) durchgeführt wurde, der eine intensive Diskussion aller Beteiligten (Patienten, Eltern, Pharmaindustrie, Akademia und Regulatoren) zu Chancen und Hürden der aktuellen verschiedenen Arzneimittelentwicklungen für SMA ermöglichte.

Breit gefächertes Studienprogramm

Bei der SMA handelt es sich um eine seltene genetische neuromuskuläre Erkrankung. Je nach Beginn der Symptome werden verschiedene Typen (in utero Typ 0 bis im Erwachsenenalter Typ 4) unterschieden (D'Amico et al., 2011). Der Schweregrad der Erkrankung kann teilweise durch die Expression des SMN2-Gens kompensiert werden, das in mehreren Kopien vorliegen kann (Calucho et al., 2018). Bei Nusinersen handelt es sich um ein Antisense-Oligonukleotid (ASO), das am SMN2-Gen ansetzt (Paton, 2017). Da Motoneurone ohne SMN-Protein unwiederbringlich absterben, sollte aufgrund des Wirkmechanismus die Behandlung mit Nusinersen möglichst früh begonnen werden.

Das Entwicklungsprogramm für Nusinersen bildete ein breites Spektrum der sehr heterogenen Erkrankung von noch präsymptomatischen Patienten bis zu später einsetzenden Formen der 5q-SMA bei Kindern ab (Studien mit Typ 0 SMA und mit Erwachsenen waren vom Zulassungsinhaber nicht geplant). Während die ersten unkontrollierten Studien die Sicherheit der Gabe und die Dosisfindung im Fokus hatten, gelten die randomisiert kontrolliert durchgeführten Studien ENDEAR (Finkel et al., 2017) und CHERISH (Mercuri et al., 2018) mit bereits symptomatischen Kindern mit 5q SMA als zulassungsbegründend (pivotal) (EMA, 2017b). Die Anschlussstudie SHINE dient dazu, die Langzeitbehandlung der Patienten zu verfolgen (ClinicalTrials.gov, 2015). Eine weitere, unkontrollierte Studie NURTURE untersucht den Beginn der Behandlung mit Nusinersen noch vor Beginn der Symptome (De Vivo et al., 2019).

Die Heterogenität der Erkrankung hinsichtlich Schweregrad und Prognose, aber auch Ausgangssituation der betroffenen Patienten (Säuglinge, Kleinkinder, Kinder) erforderte, dass separate pivotale Studien für die verschiedenen Formen der SMA durchgeführt werden mussten, da man die Wirksamkeit und Sicherheit zwischen den Formen nicht extrapolieren kann. Mit der Einteilung in eine Studie für die infantile (ENDEAR) bzw. die später einsetzende Form (CHERISH) wurde von der in der klinischen Praxis üblichen Klassifizierung hinsichtlich der Einteilung in Typen I-IV zwar abgewichen, für die Durchführung von klinischen Studien war dies jedoch aus regulatorischer Sicht akzeptabel.

In den pivotalen Studien wurde die Behandlung mit Nusinersen jeweils mit einer Scheinintervention verglichen (ohne tatsächliche Lumbalpunktion). Eine 2:1 Randomisierung sollte die Zahl der Patienten in der Kontrollgruppe minimieren. Die Variabilität des natürlichen Krankheitsverlaufs, die Heterogenität der Supportivtherapie und die nicht auszuschließende Subjektivität bei der Erhebung der Endpunkte waren Argumente für dieses kontrollierte Studiendesign mit Möglichkeit der Verblindung. Dies stellt ein optimales Design einer Studie dar, war aber keine

strikte Forderung der Regulatoren, solange eine mögliche Verzerrung minimiert würde (siehe auch EMA, 2016c).

Je nach untersuchter Population kamen unterschiedliche Instrumente zur Beurteilung der motorischen Fähigkeiten zur Anwendung (HINE Teil 2, CHOP-Intend, HFMSE, MUNE, ULM, 6 MWT, CMAP). Damit wurde beabsichtigt, das jeweils sensitivste Instrument für die jeweilige Population zu wählen, um anhand der Effektgröße (oder dem Erreichen von Meilensteinen) auch Aussagen über die klinische Relevanz treffen zu können. Alle Studien untersuchten zudem das Gesamt- bzw. das ereignisfreie Überleben, bei dem die dauerhafte Beatmung neben dem Tod als Ereignis definiert wurde. Die Nutzung von früher messbaren Behandlungsergebnissen bzgl. der motorischen Entwicklung, auch in Abwesenheit von eindeutigen Surrogatparametern (Kolb et al., 2016), erlaubte eine frühere Auswertung der Studien im Vergleich zu einem Endpunkt zur Mortalität, so dass auch die Behandlungsdauer in der Kontrollgruppe minimiert werden konnte. Auch wenn nicht alle Instrumente zur Messung der motorischen Funktionsfähigkeit für die SMA validiert sind, konnten diese Endpunkte für die zulassungsbegründenden Studien aus regulatorischer Sicht akzeptiert werden, da sie mit den anderen Endpunkten ein in sich schlüssiges Gesamtbild ergeben würden und zumindest qualitativ mit dem natürlichen Krankheitsverlauf kontrastiert werden konnten.

Regulatorische Interaktionen und der Zulassungsprozess bei EMA und FDA

Im Folgenden werden die regulatorischen Eckpunkte und der Ablauf der Verfahren der Bewertung der Zulassungsanträge für Nusinersen bei den europäischen Zulassungsbehörden EMA im Vergleich zur FDA gegenübergestellt.

Beide Zulassungsbehörden nutzten regulatorische Instrumente, um die Entwicklung dieses Arzneimittels für eine seltene Erkrankung zu fördern (siehe Tabelle 7.1). Beide erteilten auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers eine Ausweisung als *orphan*, für die pharmazeutischen Unternehmer z. B. zu geringeren Gebühren (bzw. für pädiatrische Entwicklungen kostenfrei) wissenschaftlich-regulatorische Beratung in Anspruch nehmen können. Außerdem wird bei erfolgreicher *orphan*-Zulassung ein Schutz gegenüber direkt konkurrierenden Anträgen mit ähnlichen Arzneimitteln (Marktexklusivität) erteilt (EMA 2020d; FDA, 2020). Beide Behörden räumten auch bei der Prüfung des Zulassungsantrages selbst Priorität ein: Bei der EMA wurde der Zulassungsantrag beschleunigt bewertet *(accelerated assessment*), so dass die Bewertungszeit für die Behörde von üblicherweise 210 Tage auf 150 Tage reduziert wurde. Dieser reduzierte Zeitplan ist besonders innovativen Arzneimitteln vorbehalten, die von hohem Interesse für die öffentliche Gesundheit sind (EMA, 2016a). Bei der FDA erfolgte die Einreichung über einen *rolling review*, das bei Nusinersen aufgrund seiner sogenannten *fast*

track designation bewilligt wurde (FDA, 2018). Hier können zunächst einzelne Abschnitte des Zulassungsantrages eingereicht werden, bevor das eigentliche Bewertungsverfahren mit dem kompletten Antrag startet. Die *fast track designation* der FDA, die für innovative Arzneimittel gedacht ist, die schwerwiegende Erkrankungen mit hohem medizinischen Bedarf behandeln sollen, ermöglicht zudem häufige Kontakte mit der Behörde während der Entwicklung. Ein damit vergleichbares Programm „PRIME“ (*PRIority MEdicines*) wurde 2016 von der EMA für Neuentwicklungen eingeführt (EMA, 2020c). Die Entwicklung von Nusinersen war zu dem Zeitpunkt jedoch schon zu weit fortgeschritten, um dafür infrage zu kommen.

Die an der Entwicklung beteiligten pharmazeutischen Unternehmen ISIS/Ionis/ Biogen blieben während der Entwicklung mit beiden Zulassungsbehörden in engem Kontakt (siehe Tabelle 7.1). Hierbei sahen die EMA und die FDA unterschiedliche Möglichkeiten der Interaktion vor. Auch die eigentliche Bewertung der Zulassungsanträge erfolgte gemäß standardisierter Prozesse. Für einen Wirkstoff mit Ausweisung als *orphan* ist ein Antrag auf Zulassung zentral bei der EMA zu stellen (EMA, 2020a). Im Fall von Nusinersen übernahmen nach der Einreichung Anfang Oktober 2016 die Mitgliedstaaten Portugal und Großbritannien die sogenannten Rapporteurschaften und bewerteten den Zulassungsantrag vor derAbstimmung mit den übrigen EU-Mitgliedstaaten. Diese Bewertung folgt einem vorher festgelegten Zeitplan mit Bewertungsberichten und Plenarsitzungen, in denen ggf. Fragenlisten erstellt werden. Bei der FDA wurden die ersten Teile des Zulassungsdossiers im August 2016 eingereicht, ab September wurde der Antrag mit mehrfachen Interaktionen mit dem pU geprüft.

Zugang zum Medikament noch vor Zulassung

Der Zugang zu Nusinersen war in der EU und in den USA – wenn auch eingeschränkt – schon vor den jeweiligen Zulassungen möglich (Yong et al., 2019). Biogen hatte im August 2016, nach Bekanntwerden der ersten Ergebnisse der pivotalen Studie, ein *expanded access programme* (ClinicalTrials.gov, 2016) (für die USA) bzw. ein *compassionate use*-Verfahren für die EU (EMA, 2020b), mit jeweiliger nationalen Umsetzung aufgesetzt (Kirschner, 2016). Mit diesen Programmen kann – auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers – in der Zeit zwischen dem Bekanntwerden vielversprechender Studienergebnisse und tatsächlich erfolgter Zulassung das Arzneimittel Patienten verabreicht werden. So kann die Zeit bis zur Zulassung (bzw. ggf. bis zur Vermarktung) zum Wohle von akut betroffenen Patienten überbrückt werden. Im konkreten Fall von Nusinersen war die Behandlung in dem Härtefallprogramm jedoch auf die Population mit dem früh einsetzenden SMA Typ I mit Symptomen vor Vollendung des 6. Lebensmonats eingeschränkt, da hierfür die meisten Daten vorlagen. Härtefallprogramme sind zudem meist auf bestimmte Zentren beschränkt und folgen einem Protokoll mit definierten Ein-

und Ausschlusskriterien. In Deutschland muss das pharmazeutische Unternehmen das Arzneimittel im Falle eines Härtefallprogramms kostenfrei für die Behandlung von Patienten zur Verfügung stellen (BfArM, 2017).

Tabelle 7.1 Ablauf der Zulassung von Nusinersen bei EMA und FDA

Zulassungsbehörde	EMA	FDA
Bewilligung regulatorischer Förderprogramme und „Beschleuniger“	02.04.2012 Orphan *15.09.2016 Accelerated assessment* (Reduzierung der Bewertung durch EMA von 210 auf 150 Tage)	18.04.2011 Orphan *Paediatric* (freigestellt) *29.11.2011 Fast track* designation
Öffentlich bekannte Interaktionen	13.12.2012 *Protocol Assistance* bei der EMA (Präklinik und Klinik) *Paediatric investigation plan* 31.03.2014 P/0082/2014 23.09.2016 P/0251/2016 11.04.2018 P/0123/2018	IND 110011 24.01.2013 *Type B* 06.12.2014 *Special protocol assessment* 17.04.2015 Type C CMC 15.09.2015 Type C (Klinik) 30.07.2016 Präsentation der Interim-Analyse (CS3B) 04.08.2016 Telefonkonferenz
Früher Zugang zu Nusinersen für Patienten mit SMA Typ 1 (gemäß Protokoll und beschränkt auf bestimmte Zentren)	*Compassionate use* (nationale Härtefallprogramme) 16.10.2016 Härtefallprogramm für Deutschland	12.08.2016 *Expanded access*
Einreichung Zulassungsantrag	24.09.2016 Prüfung der Berechtigung für das zentrale EMA Verfahren 07.10.2016 Einreichung Zulassungsantrag 27.10.2016 Beginn des Zulassungsverfahrens 27.01.2017 Mit allen Mitgliedstaaten abgestimmte Fragenliste an den pU 16.02.2017 Einreichung der Antworten durch pU 22.03.2017 Mit allen Mitgliedstaaten abgestimmte Fragenliste an pU 29.03.2017 Einreichung der Antworten durch pU 21.04.2017 Positive Entscheidung im *Committee for human medicinal products* (CHMP)	NDA 209531 09.08.2016 *Rolling review part 1/2* 23.09.2016 *Rolling review part 2/2* 31.10.2016 *Mid-cycle communication* 17.11.2016 *Late cycle communication*
Zulassungsdatum	30.05.2017 Positive Entscheidung der Europäischen Kommission	23.12.2016
Therapeutische Indikation	Spinraza wird zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie angewendet.	*SPINRAZA is indicated for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA) in pediatric and adult patients.*

Regulatorische Förderung	10 Jahre Marktexklusivität für orphan +2 Jahre für Entwicklung gemäß pädiatrischem Prüfplan	7 Jahre Marktexklusivität *Rare Paediatric review voucher* (kann an andere Unternehmen verkauft werden)
Auflagen nach Zulassung zusätzlich zur routinemäßigen Pharmakovigilanz	Verpflichtend Finale Auswertungen für laufende Studien NURTURE mit präsymptomatischen Patienten der infantilen Form der SMA SHINE – Anschlussstudie nach Teilnahme an Studien ENDEAR, CHERISH oder CS12 (Fokus Langzeitbehandlung) Kategorie 3 Vorlage von Auswertungen von Registern MDA US *Neuromuscular Disease Registry* ISMAC *natural history study* TREAT-NMD *Alliance registries* Wichtige mögliche Risiken: • Thrombozytopenie und Gerinngungsstörung • Nierentoxizität	Präklinische Studien zur Karzinogenität und zur prä- und postnatalen Entwicklung *Ex vivo* Untersuchung zur Immunogenität (Autoantikörper) Strengere Meldepflichten bzw. erweiterte Dokumentation für Thrombozytopenie, Glomerulonephritis, nephrotisches Syndrom, nephrotische Proteinurie Komplikationen nach Lumbalpunktion Schwere Gerinnungsstörungen Alle berichteten Fälle einer Vaskulitis oder vermuteten Vaskulitis Schwere Fälle einer Hyponatriämie Schwere Leberschäden

Datenbasis zum Zeitpunkt der Zulassung

Zum Zeitpunkt der Einreichung der Zulassungsanträge sowohl bei der FDA als auch bei der EMA lagen nur die Ergebnisse der Interimanalyse der einzigen pivotalen Studie in symptomatischen Kindern mit der infantilen Form der SMA vor (ENDEAR). Bei seltenen Erkrankungen ist es für die Zulassung oft akzeptabel, wenn nur eine konfirmatorische Studie vorliegt (EMA, 2001). Die finale Auswertung der konfirmatorischen Studie wurde während des Zulassungsverfahrens bei der EMA nachgereicht, durch die FDA war Nusinersen zu dem Zeitpunkt bereits zugelassen. Außerdem lagen zum Zeitpunkt der Zulassungsanträge Zwischenauswertungen der Studie mit präsymptomatischen Kindern (NURTURE) sowie Zwischenergebnisse der Studie mit Patienten mit der später einsetzenden Form der SMA (CHERISH) vor (EMA, 2017b; FDA, 2016).

Insgesamt schlossen sowohl FDA als auch EMA auf Grundlage dieser Ergebnisse auf ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis: Für das Risikoprofil von Nusinersen stand die intrathekale Darreichung selbst im Vordergrund, der Wirkstoff an sich wurde relativ gut vertragen. Hinsichtlich der Wirksamkeit waren die großen Behandlungseffekte im Vergleich zur Kontrollgruppe, aber auch der klare Kontrast

zum natürlichen Krankheitsverlauf Grundlage für die Feststellung eines günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses. Die primären Endpunkte umfassten in Abhängigkeit der betrachteten Population verschiedene Bewertungssysteme zu motorischen Fähigkeiten, und gerade das Erreichen (bzw. die Aufrechterhaltung) von motorischen Meilensteinen war hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz unstrittig. In der pivotalen ENDEAR Studie war zudem auch die Überlebenszeit ohne dauerhafte Beatmung statistisch signifikant verlängert.

Trotzdem musste bei Nusinersen erhebliche Unsicherheit zum Zeitpunkt der Zulassung hingenommen werden. Insgesamt wurden vergleichsweise niedrige Zahlen von Patienten eingeschlossen, sodass gerade seltene Nebenwirkungen schlicht nicht erfasst werden konnten. Sowohl hinsichtlich der Größe des Behandlungseffektes über das gesamte Spektrum als auch zur Langzeitwirkung auf den Krankheitsverlauf von SMA sind noch Fragen offen. In den Bewertungsberichten beider Zulassungsbehörden wird zudem darauf hingewiesen, dass ein erheblicher Teil der Patienten aus nicht bekannten Gründen nicht auf eine Behandlung mit Nusinersen ansprach, was unbedingt bei der individuellen Therapieentscheidung berücksichtigt werden solle.

Therapeutische Indikation ohne Einschränkung

Eine Einschränkung der therapeutischen Indikation auf bestimmte Typen oder Altersgruppen mit der besten Evidenz hielten weder die EMA noch die FDA aufgrund des hohen medizinischen Bedarfs in der neurodegenerativen, progredienten Erkrankung für gerechtfertigt. Beide Zulassungsbehörden betonten, dass im Falle von Nusinersen die Pathophysiologie und das Wirkprinzip der beantragten Substanz gut untersucht waren und dass die positiven Effekte konsistent innerhalb der Studien durch verschiedene Endpunkte (Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben, verschiedene Skalen zur motorische Entwicklung und CMAP) gezeigt wurden.

Der Kontrast der Studienergebnisse zum unbehandelten Krankheitsverlauf war deutlich: innerhalb der Studien wurde nicht nur eine Stabilisierung, sondern auch der Gewinn von motorischen Fähigkeiten beobachtet (wenn auch leider nicht bei der Mehrheit der Patienten). Diese Gesamtschau der Daten sowohl innerhalb der Studien, und im Fall von Nusinersen zwischen Studien in verschiedenen Patientenpopulationen, ist gerade bei seltenen Erkrankungen besonders wichtig (CHMP, 2006).

Auflagen nach Zulassung

Auch wenn die Daten zum Zeitpunkt der Zulassung von Nusinersen ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis begründet haben, wurden von beiden Zulassungsbehör-

den noch weitere Daten nach Zulassung gefordert, die über die routinemäßige Pharmakovigilanz hinausgehen. Gerade bei Nusinersen, das regelmäßig in spezialisierten Zentren durch Ärzte verabreicht werden muss (Lumbalpunktion), ging man insgesamt jedoch auch von einer guten Ausgangslage für die Routine-Pharmakovigilanz aus.

Während sich die FDA als konkrete Auflagen auf Sicherheitsaspekte hinsichtlich möglicher Klasseneffekte beschränkte und grundlegende präklinische bzw. Studien zu einer möglichen Immunogenität auf der Grundlage von Plasmaproben forderte, wurde die Zulassung durch die EMA mit der Verpflichtung verbunden, die finalen Ergebnisse der laufenden Studien vorzulegen. Eine *Post Approval Efficacy and Safety study* (PAES, Verpflichtung gemäß Annex II EMA, 2017c, siehe auch EMA, 2016b) soll hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit nach der Langzeitanwendung sowohl in symptomatischen Patienten mit SMA des Typs I bis III (SHINE), als auch in präsymptomatisch eingeschlossenen Kindern Auskunft geben. Die späteren Datenschnitte der laufenden Studien erlauben eine ausführliche Dokumentation der eingeschlossenen Patienten und eine standardisierte Erhebung von Endpunkten unter Studienbedingungen, so dass man von einer hohen Datenqualität und Interpretierbarkeit ausgehen kann. Die Einreichung von Daten aus Registerstudien aus den bestehenden internationalen Registern zur SMA (MDA US *Neuromuscular Disease Registry*, ISMAC *natural history study*, TREAT-NMD *Alliance registries*) wurde ebenfalls in den Risiko-Management-Plan aufgenommen, allerdings nicht als Verpflichtung (EMA, 2017a). Hier werden zukünftig auch Daten aus dem Versorgungsalltag einfließen und es kann mehr über den Krankheitsverlauf in verschiedenen therapeutischen Kontexten in Erfahrung gebracht werden. Eine Diskussion zu den Registern für die SMA und ihren möglichen Beitrag für die Arzneimittelentwicklung wurde auch im Rahmen des oben genannten Workshops zur SMA geführt (EMA, 2016c).

Aktuell werden die regulatorischen Anforderungen und Verwendungsmöglichkeiten von Daten aus dem Versorgungsalltag durch die EMA *patient registry initiative (EMA, 2018)* und die HMA/EMA *Joint taskforce on big data* (HMA, 2020) jedoch erst entwickelt, da ihre Interpretierbarkeit bisher u. a. aufgrund fehlender Standardisierung der Datenerhebung häufig noch begrenzt ist. Der Aufwand gerade für die Gründung eines krankheitsspezifischen Registers oder auch nur die Planung einer effizienten Studie in einem bestehenden Register, die die bestehenden Unsicherheiten zum Zeitpunkt der Zulassung adressieren soll, sollte insgesamt nicht unterschätzt werden. Hier ist eine frühe Interaktion zwischen Entwicklern, Regulatoren, HTA-Institutionen, Patientenorganisationen aber auch Registerinhabern dringend empfohlen, idealerweise vorab während der wissenschaftlichen Beratung im Rahmen einer *parallel consultation* (EMA, 2019). Auch auf nationaler

Ebene haben die Bundesoberbehörden in Deutschland, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zusammen mit dem für die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V zuständigen Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Verfahren der frühzeitigen Interaktion in Form gemeinsamer Beratungen etabliert (BfArM, 2019).

Diesem frühzeitigen Austausch zwischen Herstellern, Bundesoberbehörden und dem G-BA kommt gerade mit Blick auf die neuen gesetzlichen Entwicklungen, die dem G-BA bei *orphans* sowie bei bedingter Zulassung bzw. den Zulassungen unter außergewöhnlichen Umständen die Auflage einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach Markteinführung zum Zweck der Nutzenbewertung ermöglichen sollen, eine besondere Bedeutung zu. Das BfArM bzw. das PEI sind vor Erlass einer Maßnahme zu einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung durch den G-BA zu beteiligen. Denn hierbei sollen geplante Datenerhebungen zu dem Arzneimittel berücksichtigt werden, insbesondere solche, die sich z. B. aus Auflagen der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben. Um hier sowohl für die zulassungs- bzw. vigilanzrelevanten Fragestellungen als auch mit Blick auf die Auflagen im Rahmen der Nutzenbewertung aussagekräftige Daten zu erhalten, ist ein entsprechender Austausch zum besseren Verständnis der jeweiligen Anforderungen sowie zur Umsetzung der Register etc. im Sinne der Patientensicherheit angebracht. Im Fall von Nusinersen hat der G-BA den Beschluss zum Zusatznutzen befristet und verweist in der Begründung auf die von der EMA beauflagten Studien, die gerade für die Patientengruppen noch Daten nachliefern sollen, für die besonders wenig Daten vorlagen (z. B. die später einsetzenden Formen der SMA) (G-BA, 2019).

Fazit: Nusinersen wurde sowohl in der EU als auch in den USA etwa 5 Jahre nach der ersten klinischen Studie mit diesem neuen Wirkstoff zugelassen (Finkel et al., 2016). Beide Zulassungsbehörden standen während der Entwicklungsphase mit den pharmazeutischen Unternehmen in Kontakt. Auf der Grundlage vielversprechender Daten wurde dem Wirkstoff gemäß der unterschiedlichen regulatorischen Möglichkeiten bei der Bewertung Priorität eingeräumt. Auch der pU hat durch die Auflage eines Härtefallprogramms zumindest für einen Teil der Patienten mit Typ I SMA noch vor Erstzulassung einen möglichst frühen Zugang zu dem Arzneimittel ermöglicht.

Trotz der heterogenen Studien- und Datenlage wurde von beiden Behörden eine breite Zulassung unabhängig vom Typ der SMA oder Alter der Betroffenen ausgesprochen. Weitere Daten bezüglich der langfristigen Behandlung und für bisher unterrepräsentierte Populationen werden teilweise unter Studienbedingungen,

teilweise in laufenden Patientenregistern erhoben. Gerade bei seltenen Erkrankungen ist die kontinuierliche Datenerhebung auch nach Zulassung unverzichtbar.

Quellen

BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2017). Leitfaden zur Anzeige eines Arzneimittel-Härtefallprogramms nach Arzneimittel-Härtefall-Verordnung (AMHV). https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/klin-pr/compUse/BfArM-LeitfadenZuArzneimittel-Haertefallprogrammen.pdf?__blob=publicationFile&v=8, letzter Zugriff: 03.06.2020.

BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2019). Gemeinsame Beratung durch das BfArM und den G-BA. https://www.bfarm.de/DE/BfArM/OrganisationAufgaben/Beratungsverfahren/Fruehe_Nutzenbewertung/_node.html, letzter Zugriff: 03.06.2020.

ClinicalTrials.gov (2015). A Study for Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in Nusinersen (ISIS 396443) Investigational Studies. (SHINE). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02594124, letzter Zugriff: 03.06.2020.

ClinicalTrials.gov (2016). Expanded Access Program (EAP) for Nusinersen in Participants With Infantile-onset (Consistent With Type 1) Spinal Muscular Atrophy (SMA). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02865109, letzter Zugriff: 03.06.2020.

Calucho M, Bernal S, Alias L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ et al. (2018). Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. Neuromuscul Disord 28(3): 208-215.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2006). Guideline on clinical trials in small populations (CHMP/EWP/83561/2005). https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/points-consider-application-1meta-analyses-2one-pivotal-study_en.pdf, letzter Zugriff: 03.06.2020.

D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD & Bertini E (2011). Spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis 6:71.

De Vivo DC, Bertini E, Swoboda K J, Hwu W-L, Crawford TO, Finkel RS et al. (2019). Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. Neuromuscul Disord 29(11): 842-856.

EMA – European Medicines Agency (2001). Points to consider: Application with 1. Meta-analyses; 2. One pivotal study (CPMP/EWP/2330/99). https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/points-consider-application-1meta-analyses-2one-pivotal-study_en.pdf, letzter Zugriff: 03.06.2020.

EMA – European Medicines Agency (2016a). Accelerated assessment. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment, letzter Zugriff: 03.06.2020.

EMA – European Medicines Agency (2016b). Post-authorisation efficacy studies: questions and answers. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/post-authorisation-efficacy-studies-questions-answers, letzter Zugriff: 03.06.2020.

EMA – European Medicines Agency (2016c). Spinal muscular atrophy workshop. https://www.ema.europa.eu/en/events/spinal-muscular-atrophy-workshop, letzter Zugriff: 03.06.2020.

EMA – European Medicines Agency (2017a). Part VI: Summary of the risk management plan for spinraza (nusinersen). https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/spinraza-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf, letzter Zugriff: 03.06.2020.

EMA – European Medicines Agency (2017b). Spinraza Human Medicines European public assessment report. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spinraza, letzter Zugriff: 03.06.2020.

EMA – European Medicines Agency (2017c). Spinraza - Summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_en.pdf, letzter Zugriff: 03.06.2020.

EMA – European Medicines Agency (2018). Patient registries. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/patient-registries, letzter Zugriff: 03.06.2020.

EMA – European Medicines Agency (2019). Parallel consultation with regulators and health technology assessment bodies. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance/parallel-consultation-regulators-health-technology-assessment-bodies, letzter Zugriff: 03.06.2020.

EMA – European Medicines Agency (2020a). Centralised authorisation procedure. https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines#centralised-authorisation-procedure-section, letzter Zugriff: 03.06.2020.

EMA – European Medicines Agency (2020b). Compassionate use. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use, letzter Zugriff: 03.06.2020.

EMA – European Medicines Agency (2020c). PRIME: priority medicines. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines, letzter Zugriff: 03.06.2020.

EMA – European Medicines Agency (2020d). Orphan designation: research and development. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/orphan-designation-research-development, letzter Zugriff: 03.06.2020.

FDA – Food and Drug Administration (2016). Spinraza (nusinersen) Injection. Drugs@FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/209531Orig1s000TOC.cfm, letzter Zugriff: 03.06.2020.

FDA –Food and Drug Administration (2018). Fast track designation. https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/fast-track, letzter Zugriff: 03.06.2020.

FDA – Food and Drug Administration (2020). Designating an Orphan Product: Drugs and Biological Products. https://www.fda.gov/industry/developing-products-rare-diseases-conditions/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products, letzter Zugriff: 03.06.2020.

Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vico DC et al. (2016). Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. Lancet 388(10063): 3017-3026.

Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Conolly AM, Kuntz NL, Kirschner J et al. (2017). Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 377(18): 1723-1732.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2019). Beschluss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Nusinersen – Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer. https://www.g-ba.de/beschluesse/3789/, letzter Zugriff: 03.06.2020.

HMA – Heads of Medicine Agencies (2020). HMA/EMA Joint Task Force on Big Data. https://www.hma.eu/509.html, letzter Zugriff: 03.06.2020.

Kirschner J, Müller-Felber W & Schara U (2016). Härtefallprogramm zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie Stellungnahme der deutschen Behandlungszentren.https://www.muskelstiftung.de/Dokumente/EAP_Stellungnahme_Deutsche-Zentren_17-10-2016.pdf, letzter Zugriff: 03.06.2020.

Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB et al. (2016). Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. Ann Clin Transl Neurol 3(2): 132-145.

Kolb SJ, Kissel JT (2011). Spinal muscular atrophy: a timely review. Arch Neurol 68(8): 979-984.

Mercuri E, Darras B T, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Conolly AM et al. (2018). Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 378(7): 625-635.

NINDS – National Institute of Neurological Disorders and Stroke (2019). NINDS contribution to approved therapies. https://www.ninds.nih.gov/About-NINDS/Impact/NINDS-Contributions-Approved-Therapies/Nusinersen-Spinraza%C2%AE-%E2%80%93-Spinal-Muscula, letzter Zugriff: 03.06.2020.

Paton DM (2017). Nusinersen: antisense oligonucleotide to increase SMN protein production in spinal muscular atrophy. Drugs Today (Barc) 53(6): 327-337.

Terry SF, Terry PF, Rauen KA, Uitto J, Bercovitch LG(2007). Advocacy groups as research organizations: the PXE International example. Nat Rev Genet, 8(2), 157-164.

Yong J, Moffett M, Lucas S (2019). Implementing a Global Expanded Access Program (EAP) for Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy (Type I): Understanding the Imperative, Impact and Challenges. J Neuromuscul Dis 6(2): 227-231.

8 Keypoints

- In diesem Innovationsreport 2020 wurden insgesamt 31 Arzneimittel bewertet, die 2017 neu auf den Markt gekommen waren. Das Alleinstellungsmerkmal dieses Reportes, der in diesem Jahr zum achten Mal erscheint, ist die Berücksichtigung von realen Verordnungsdaten der ersten beiden Jahre nach Zulassung. Auf diese Weise können erste Ergebnisse über die Anwendungshäufigkeit dieser Mittel, über deren Verordnungskosten, über deren Sicherheit in der Patientenbehandlung durch die Auswertung von Rote- oder Blaue-Hand-Briefe mit neuen Erkenntnisse aus Therapiestudien, die nach der Zulassung publiziert wurden, zu einer Bewertung mit Ampelfarben zusammengefasst werden.
- Die Auswertung der neuen Arzneimittel aus dem Jahr 2017 zeigte eine ganz ähnliche „Ampelfarbenverteilung“ wie im Jahr zuvor: Jeweils fast ein Viertel der Mittel erhielt eine „grüne“ oder „gelbe“ Ampel, der größte Anteil, nämlich etwa die Hälfte der in ausführlichen Gutachten bewerteten Mittel wurde mit einer „roten Ampel“ abgewertet. In diese Bewertung gingen sowohl Aspekte des Patientennutzens, der Verfügbarkeit möglicher Alternativen zu diesen neuen Mittel und die Therapiekosten ein.
- Wie schon in den Jahren zuvor entfiel der größte Anteil der neuen Arzneimittel auf die Gruppe von Medikamenten, die in der Onkologie und Hämatologie angewendet werden können. Die Konzentration der pharmazeutischen Hersteller auf diese Indikationen ist keineswegs in allen Fällen bedarfsorientiert, viele Studien zeigen schließlich den meist geringen Zusatznutzen solcher Mittel für viele Patienten mit Krebserkrankungen. Hier lässt sich vielmehr auch das ökonomische Interesse vieler pharmazeutischer Unternehmer erkennen, da in diesen Indikationsbereichen das Leid den Preis zu bestimmen scheint. Krebserkrankungen werden oftmals als schicksalhaft auftretend klassifiziert. Daher sollte für die Betroffenen alles getan werden, was möglich ist. Nun ist aber das Mögliche nicht immer auch das Nützliche. Dennoch werden immer wieder Versuche mit neuen, meist teuren Arzneimitteln unternommen, um den Krankheitsverlauf erträglich zu machen oder auch, wie in manchen Fällen, eine Heilung zu erzielen (z. B. in der Dermatologie). Diese Behandlungschancen lassen offenbar auch die Akzeptanz hoher Arzneimittelkosten wachsen. In der Zwischenzeit sind Therapiekosten von 60.000 € und mehr pro Jahr keine Seltenheit und die mögliche Hilfe für die Patienten wird daher auch nicht durch ökonomische Barrieren behindert – eine gute Möglichkeit, gerade in diesem Indikationsbereich auch hohe Preise durchzusetzen. Und bislang gibt es in unserem Ge-

sundheitssystem noch kein tragfähiges Modell, um die Angemessenheit und Vertretbarkeit von Arzneimittelpreisen zu prüfen. Gerade wegen der Erfahrungen in der Onkologie sollten hier aber dringend Lösungen gefunden werden, da gerade auch die onkologische Therapie die Relation beeinflusst, nach der etwa 5 % der Verordnungen in der GKV etwa 50 % der Ausgaben nach sich ziehen.

- Im Jahr 2017 wurde auch der Wirkstoff Nusinersen als *Orphan*-Arzneimittel zugelassen, der im Rahmen einer Gentherapie zur Behandlung von Spinaler Muskelatrophie bei Kindern unter zwei Jahren eingesetzt werden kann. Dieses Therapieprinzip (siehe auch das Sonderkapitel ab Seite 323) ist das erste seiner Art, mit der eine gravierende genetisch bedingte Krankheit, die bei vielen Kleinkindern zum Tode führte, behandelt werden kann. 2020 kam das zweite Mittel zur Behandlung dieser Erkrankung auf den Markt, das Medikament Zolgensma®.
- Diese *Orphan*-Arzneimittel verursachen hohe Kosten und damit auch hohe Belastungen für die jeweiligen Krankenkassen. Da diese Gentherapie allerdings mit großen Hoffnungen für eine positive Entwicklung der Betroffenen verbunden ist, werden die Kosten wie in der Onkologie auch hier übernommen. Diese Beispiele machen aber auch die Notwendigkeit deutlich, mit den pharmazeutischen Unternehmen zu Regelungen zu kommen, mit denen ein vertretbarer Preis ausgehandelt werden kann: So notwendig therapeutische Innovationen sind, insbesondere auch bei seltenen Erkrankungen, so wichtig ist es auch, die Preisgestaltung nicht als „Einbahnstraße“ der Anbieter zu betrachten, sondern als eine Aushandlungsprozess, der auf beidseitige Transparenz und Verantwortung für unser Gesundheitssystem aufgebaut ist.
- Ein Ergebnis dieses Innovationsreportes ist auch der Appell an die forschenden pharmazeutischen Unternehmen, Indikationen im Blick zu behalten, in denen dringend neue Arzneimittel benötigt werden. Hier sind vor allem Antibiotika, Psychopharmaka wie Antidepressiva und Arzneimittel zur Behandlung von altersbedingten neurologischen Erkrankungen zu nennen. In Gesellschaften längeren Lebens sind vor allem Arzneimittel notwendig, mit denen altersassoziierte, aber vor allem altersbedingte Erkrankungen behandelbar sind. Und dies sind nicht nur Krebserkrankungen, sondern auch Demenz, Depressionen und die Parkinson-Erkrankung. Der Bedarf ist unübersehbar, die Forschung nach solchen Mitteln ist dagegen kaum sichtbar.