

Innovationsreport 2017

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



Gerd Glaeske und Wolf-Dieter Ludwig
Erstellt mit freundlicher Unterstützung der Techniker Krankenkasse

Innovationsreport 2017

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

sOCIUM

Forschungszentrum
Ungleichheit und Sozialpolitik

Herausgeber: Gerd Glaeske und Wolf-Dieter Ludwig

Erstellt mit freundlicher Unterstützung der
Techniker Krankenkasse (TK)

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

Experten für ausgewählte Kapitel

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

Autoren der Wirkstoffkapitel

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

unter Mitarbeit von

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

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

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

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zum Innovationsreport 2017	7
Zweites Vorwort zum Innovationsreport 2017.....	9
1 Einleitung.....	13
2 Ziele und Methodik.....	30
2.1 Zielsetzung.....	30
2.2 Methodik zur Bewertung der neuen Arzneimittel.....	30
2.3 Methodik der Routinedaten-Analyse	36
3 Neue Arzneimittel des Jahres 2014 – Übersicht	41
4 Bewertungen der neuen Wirkstoffe	55
4.1 Albiglutid	55
4.2 Alipogentiparvovec.....	60
4.3 Bedaquilin.....	65
4.4 Cabozantinib.....	71
4.5 Cholsäure.....	76
4.6 Cobicistat.....	79
4.7 Daclatasvir	82
4.8 Delamanid	88
4.9 Dexlansoprazol	94
4.10 Dimethylfumarat	98
4.11 Dolutegravir.....	110
4.12 Elosulfase alfa	115
4.13 Empagliflozin	118
4.14 Ibrutinib.....	124
4.15 Idelalisib.....	130
4.16 Ledipasvir + Sofosbuvir.....	138
4.17 Macitentan	143
4.18 Nalmefen	150
4.19 Obinutuzumab.....	155
4.20 Olodaterol.....	163
4.21 Riociguat.....	168
4.22 Siltuximab.....	176

4.23	Simeprevir	180
4.24	Simoctocog alfa.....	185
4.25	Sofosbuvir	188
4.26	Sucroferric Oxyhydroxid	194
4.27	Teduglutid	200
4.28	Trastuzumab Emtansin	206
4.29	Turoctocog alfa	211
4.30	Umeclidinium + Vilanterol	214
4.31	Vedolizumab	218
4.32	Vilanterol + Fluticasonfuroat	224
5	Diskussion	231
6	Biosimilars in der Onkologie	241
7	Keypoints und Fazit	262
8	Abkürzungsverzeichnis	266
9	Anhang: Nutzenbewertungs-News zu neuen Arzneimitteln	269
	Akzyeo® (Wirkstoff: Netupitant / Palonosetron).....	270
	Brilique® (Wirkstoff: Ticagrelor).....	271
	Briviact® (Wirkstoff: Brivaracetam).....	272
	Cosentyx® (Wirkstoff: Secukinumab).....	273
	Cotellic® (Wirkstoff: Cobimetinib).....	274
	Eklira®, Bretaris®, Genuair® (Wirkstoff: Aclidiniumbromid).....	275
	Entresto® (Wirkstoffkombination: Sacubitril / Valsartan).....	276
	Gilenya® (Wirkstoff: Fingolimod).....	277
	Imbruvica® (Wirkstoff: Ibrutinib).....	279
	Imbruvica® (Wirkstoff: Ibrutinib - CLL).....	281
	Imlygic® (Wirkstoff: Talimogen laherparepvec).....	282
	Incruse® (Wirkstoff: Umeclidinium).....	284
	Janumet®, Velmetia® (Wirkstoffkombination: Sitagliptin / Metformin).....	285
	Januvia®, Xelevia® (Wirkstoff: Sitagliptin).....	287
	Jardiance® (Wirkstoff: Empagliflozin).....	289
	Keytruda® (Wirkstoff: Pembrolizumab).....	291

Komboglyze® (Wirkstoffkombination: Saxagliptin / Metformin.....	292
Lixiana® (Wirkstoff: Edoxaban).....	294
Mekinist® (Wirkstoff: Trametinib).....	295
Nucala® (Wirkstoff: Mepolizumab).....	296
Onglyza® (Wirkstoff: Saxagliptin).....	298
Opdivo® (Wirkstoff: Nivolumab).....	300
Opdivo® (Wirkstoff: Nivolumab - NSCLC).....	301
Opdivo® (Wirkstoff: Nivolumab - NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie).....	302
Opdivo® (Wirkstoff: Nivolumab - RCC).....	303
Opdivo® (Wirkstoff: Nivolumab - Melanombehandlung mit Ipilimumab).....	304
Perjeta® (Wirkstoff: Pertuzumab).....	306
Praluent® (Wirkstoff: Alirocumab).....	307
Repatha® (Wirkstoff: Evolocumab).....	308
Senshio® (Wirkstoff: Ospemifen).....	310
Spiolto®, Respimat® (Wirkstoffkombination: Tiotropium / Olodaterol.....	311
Synjardy® (Wirkstoffkombination: Empagliflozin / Metformin.....	312
Tafinlar® (Wirkstoff: Dabrafenib).....	314
Xutolphy® (Wirkstoffkombination: Insulin degludec / Liraglutid).....	315

Vorwort zum Innovationsreport 2017

Dr. Jens Baas, Vorsitzender des Vorstands der Techniker Krankenkasse

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

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

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

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

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

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

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

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

Zweites Vorwort zum Innovationsreport 2017

Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig

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

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

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

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

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

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

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

Quellen

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

1 Einleitung

Gerd Glaeske

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

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

Der Arzneimittelmarkt verändert sich: steigende Ausgaben durch Biopharmazeutika

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

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

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

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

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

Quelle: nach IMS Health, 2016

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

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

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

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

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

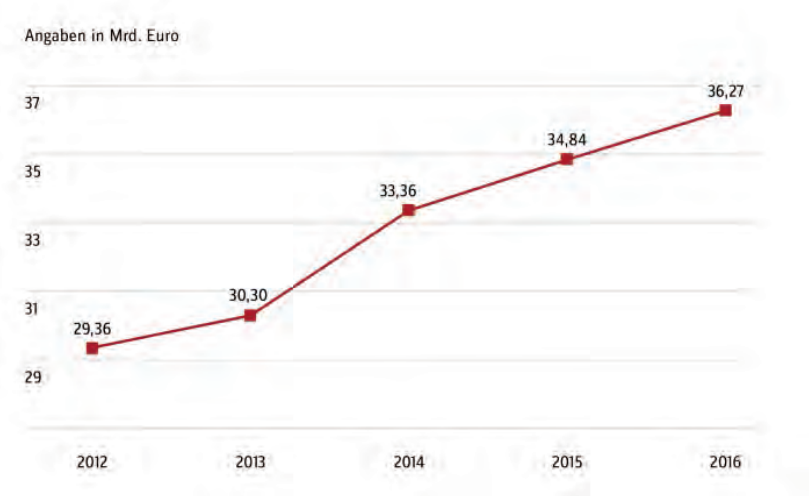
Tabelle 1.2: Zugelassene Biosimilars

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

Quelle: nach Pro Biosimilars, 2017a, ergänzt

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

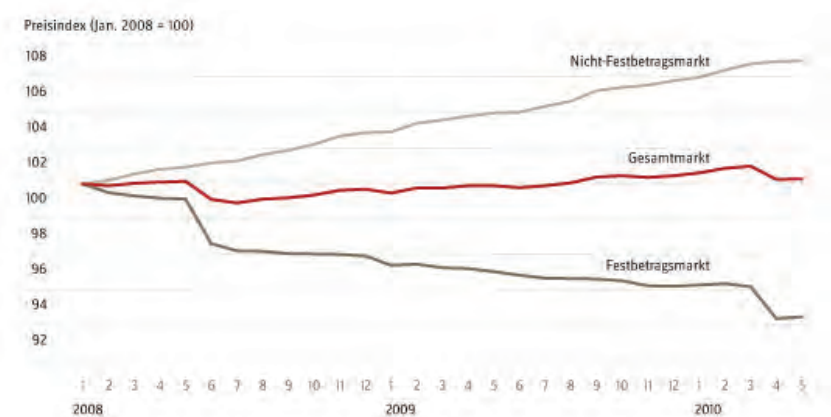
Abbildung 1.1: Arzneimittelausgaben in der GKV bis zum Jahr 2016



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

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

Abbildung 1.2: Neue Arzneimittel als Kostentreiber



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

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

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

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

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

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

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

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

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

Neben den Originator-Biologika mehr und mehr Biosimilars

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

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

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

Keine Sicherheitsbedenken bei der Biosimilar-Verordnung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Beträchtliche Einsparungen durch onkologische Biosimilars in der Zukunft

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

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

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

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

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

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

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

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

TK-Basisdaten aus Tabelle 1.3

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

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

Biosimilarverträge in der Versorgung

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

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

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

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

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

Tabelle 1.5: Biosimilarquote anhand der Bruttoausgaben von Infliximab und Etanercept

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

Quelle: TK

Ausblick

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

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

Quellen

- AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2008). Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Biosimilars. www.akdae.de/Stellungnahmen/Weitere/20081209.pdf, letzter Zugriff: 25.10.2016.
- Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V. (2014). Positionierung der Deutschen Rheuma-Liga Bundesverband e.V. zur Einführung von Biosimilars in Deutschland. <https://www.rheuma-liga.de/biosimilars/>, letzter Zugriff: 06.07.2017.
- Dintsios CM, Koch K, Sawicki PT (2009). Bewertung von Kosten-Nutzen-Verhältnissen: Ein Vorschlag, die Kontroverse und ihre Hintergründe. *Monitor Versorgungsforschung* 2(1): 32-37.
- GKV-Spitzenverband (2012). Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V in der Fassung vom 15. Juni 2012 zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen, Berlin und dem Deutschen Apothekerverband e. V. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM_20120615_S_RVtg_129_Abs2.pdf, letzter Zugriff: 25.10.2016.
- GKV-Spitzenverband (2016). Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung. Stand der Information: März 2016. https://www.gkvspitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2016_q4/GKV_kennzahlen_Booklet_Q4-2015_300dpi_2016-03-10.pdf, letzter Zugriff: 27.06.2017.
- Glaeske G (2016a). Preisbewertung von Arzneimitteln bei Markteintritt – Anforderungen und Maßstäbe. *G + S* 2: 20-28.
- Glaeske G (2016b). Fünf Jahre AMNOG. In: Glaeske G, Ludwig WD, Thürmann P (Hrsg.). *Innovationsreport 2016*. Bremen. 145-160.
- Grandt D, Schubert I (Hrsg.) (2017). *Arzneimittelreport 2017*. Siegburg: Asgard.

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

2 Ziele und Methodik

Kristin Sauer

2.1 Zielsetzung

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

Im diesjährigen Innovationsreport stehen schwerpunktmäßig die neuen Wirkstoffe des Jahres 2014 im Fokus. Zur Bewertung werden auch Studien berücksichtigt, deren Ergebnisse erst nach der Markteinführung der jeweiligen Wirkstoffe publiziert worden sind. Ebenso finden neue Erkenntnisse zu Sicherheitsrisiken Beachtung, die zum Zeitpunkt der Zulassung und zum Zeitpunkt der AMNOG-Nutzenbewertung noch nicht bekannt waren. Unsere Bewertungen werden durch Analysen der Routinedaten der TK aus den Jahren 2014 und 2015 ergänzt, um Einsichten in das Versorgungsgeschehen zu gewinnen. Im Rückblick auf die im Innovationsreport 2016 behandelten Arzneimittel (neue Wirkstoffe des Jahres 2013) wird auch gezeigt, wie diese sich im Markt weiterentwickelt haben und ob neue Risiken aufgetreten sind, die die Therapiesicherheit gefährden.

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

2.2 Methodik zur Bewertung der neuen Arzneimittel

Für den vorliegenden Report wurden Medikamente mit neuen Wirkstoffen berücksichtigt, die im Jahr 2014 erstmals in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt wurden (Tabelle 2.1), darunter auch bekannte Wirkstoffe in neuen Indikationen (z.B. Dimethylfumarat). Generell wurden neue Arzneimittel mit bereits in anderen zugelassenen Präparaten verfügbaren Wirkstoffen (z.B. Generika) oder neue Kombinationen aus bereits bekannten Wirkstoffen nicht berücksichtigt. Ebenfalls keine Berücksichtigung fanden die nicht vom G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewerteten Arzneimittel Ceftobiprol medocaril (Zevtera®), Levosimendan (Simdax®) und Telavancin (Vibativ®) (kein Unterlagenschutz), Pegin-

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

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

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

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

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

Die anschließende Beurteilung der Evidenz nahmen die Autoren im Konsensverfahren vor. Für die Leitlinienempfehlungen zu den einzelnen Arzneimitteln und ihren jeweiligen Indikationsgebieten wurden Leitlinien genutzt, die im Register der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) eingetragen sind. Sollte zu den bestimmten Indikationsgebieten keine AWMF-Leitlinie zu finden gewesen sein, wurde nach anderen nationalen oder internationalen Handlungsempfehlungen gesucht.

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

Verfügbare Therapien

- **Rot:** Das neue Arzneimittel stellt lediglich eine weitere Therapieoption für das zugelassene Anwendungsgebiet dar, es gibt für die Behandlung der jeweiligen Erkrankung(en) bereits zugelassene Arzneimittel auf dem deutschen Markt.
- **Gelb:** Das neue Arzneimittel stellt eine Subgruppen-Novität dar, da für eine bestimmte Untergruppe der Erkrankten keine Therapiemöglichkeit vorhanden ist, z.B. weil bei bisher zugelassenen Arzneimitteln Resistenzen vorliegen.
- **Grün:** Das neue Arzneimittel bietet erstmals die Möglichkeit, die Erkrankung, für die es zugelassen ist, medikamentös zu behandeln.

(Zusatz-)Nutzen

- **Rot:** Das neue Arzneimittel bietet für die Behandlung gegenüber den bisher verfügbaren Arzneimitteln keine patientenrelevante Verbesserung oder weist sogar eine schlechtere Nutzen-Schaden-Relation auf als bisher verfügbare Arzneimittel (z.B. mehr Nebenwirkungen).
- **Gelb:** Das neue Arzneimittel bietet Verbesserungen in Bezug auf die therapeutische Wirksamkeit oder die Verträglichkeit bzw. Therapie-sicherheit, wobei die Evidenz nicht eindeutig ist (z.B. heterogene Studienergebnisse) oder die beobachteten Verbesserungen eher gering ausfallen.
- **Grün:** Das neue Arzneimittel bietet für die zugelassene Behandlung der spezifischen Erkrankung eine Verbesserung gegenüber den bisher verfügbaren Arzneimitteln bezüglich klinisch relevanter Endpunkte. Der erforderliche Zusatzeffekt wird hier in Abhängigkeit von der jeweiligen Indikation festgelegt, so dass z.B. auch kleinere (aber patientenrelevante) Verbesserungen bei seltenen Erkrankungen, für die es noch keine Therapie gibt, an Gewicht gewinnen. Auch wenn es eindeutige Belege dafür gibt, dass die Nutzen-Schaden-Bilanz gegenüber bisherigen Therapien z.B. aufgrund einer Verminderung schwerer unerwünschter Wirkungen reduziert ist, wurde mit „grün“ bewertet.

Kosten

- **Rot:** Das neue Arzneimittel ist in Bezug auf einen vergleichbaren Anwendungszeitraum teurer als andere bisher für das jeweilige Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel (zweckmäßige Vergleichstherapie). Bei mehreren Indikationen ist primär die Indikation für die Bewertung relevant, bei welcher aufgrund epidemiologischer Daten die meisten Anwender zu erwarten sind.
- **Gelb:** Das neue Arzneimittel kostet in Bezug auf einen vergleichbaren Anwendungszeitraum ungefähr gleich viel wie bisher für das jeweilige Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel (zweckmäßige Vergleichstherapie). Oder einige wichtige Arzneimittelgruppen sind günstiger, während andere relevante Alternativen teurer sind als das neue Arzneimittel. Bei mehreren Indikationen ist primär die Indikation für die Bewertung relevant, bei welcher aufgrund epidemiologischer Daten die meisten Anwender zu erwarten sind.

- **Grün:** Das neue Arzneimittel ist in Bezug auf einen vergleichbaren Anwendungszeitraum günstiger als bisher für das jeweilige Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel (zweckmäßige Vergleichstherapie). Bei mehreren Indikationen ist primär die Indikation für die Bewertung relevant, bei welcher aufgrund epidemiologischer Daten die meisten Anwender zu erwarten sind.
- **Weiß:** Ein aktueller Kostenvergleich mit Arzneimitteln, die sich bereits länger auf dem Markt befinden, ist entweder aufgrund einer fehlenden Markteinführung bzw. einer Marktrücknahme des neuen Arzneimittels oder aufgrund des Fehlens einer zweckmäßigen medikamentösen Vergleichstherapie nicht möglich.

Wenn die Ampel bei den „verfügbaren Therapien“ rot gekennzeichnet ist, ist dies nicht automatisch negativ zu sehen. Sofern diese neue Substanz einen deutlichen therapeutischen Fortschritt mit sich bringt, also eine grüne Ampel beim „(Zusatz-) Nutzen“ zu sehen ist, kann immer noch eine relevante therapeutische Innovation vorliegen. In der Regel ist jedoch bei einem nachgewiesenen (Zusatz-) Nutzen die Verfügbarkeitsampel mindestens auf „gelb“ gestellt, weil mit der Anwendung des Mittels Vorteile verbunden sein können, z.B. für definierte kleine Patientengruppen. Die Verfügbarkeit bestehender Therapien orientiert sich hier an der Situation zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses, der (Zusatz-) Nutzen wird auf Basis der aktuellen Literatur (Redaktionsschluss: 01.05.2017) bestimmt, ebenso werden die Kosten auf Basis aktueller Preisstände (Lauer-Taxe, Stand: 01.05.2017) beurteilt. Sollte das neue Arzneimittel für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen sein, wurde unsere Bewertung durch die Haupt- bzw. Erstindikation geleitet, sofern diese identifizierbar war.

Im Rahmen von Arzneimittelstudien möglicherweise auftretende unerwünschte Ereignisse bzw. Nebenwirkungen wurden gemäß § 3 Abs. 6, 7 und 8 der „Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen“ (GCP-Verordnung) wie folgt definiert und so auch in den Bewertungen dieses Reports behandelt:

- **Unerwünschtes Ereignis** (Unerwünschtes Arzneimittelereignis, UAE) ist jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht.

- **Nebenwirkung** ist jede nachteilige und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat, unabhängig von dessen Dosierung.
- **Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis** oder schwerwiegende Nebenwirkung ist jedes unerwünschte Ereignis oder jede Nebenwirkung, das oder die tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2012).

Die im Rahmen der Wirkstoffporträts angegebenen Therapiekosten wurden – wenn der neue Arzneistoff einer Wirkstoffklasse zugeordnet werden konnte – innerhalb einer solchen durchgeführt und für die Packungsgröße berechnet, deren Verordnung für die angegebene Behandlungsdauer am preisgünstigsten war. Die Berechnung erfolgte auf Basis der Brutto-Apothekenverkaufspreise zum Preisstand 02.05.2017 (Lauer-Taxe). Reimporte sowie mögliche Rabatte (durch pU und Apotheke) wurden nicht berücksichtigt, so dass die Preise nur als Richtwert betrachtet werden können. Sofern das jeweilige Arzneimittel für mehrere Indikationsgebiete zugelassen ist, wurden die Therapiekosten ggf. separat für jedes Indikationsgebiet berechnet. Die Dosierungen wurden den Fachinformationen der pU entnommen. Gab es unterschiedliche Dosierungsempfehlungen (z.B. Initialdosis, Erhaltungsdosis, Co-Medikation) wurden die definierten Tagesdosen zur Dosisberechnung hinzugezogen. Abweichungen in den Berechnungen finden explizit Erwähnung bei den jeweiligen Wirkstoffporträts. Bezog sich die Wirkstoffmenge auf das Körpergewicht (KG) oder die Körperoberfläche, wurden als Standard 72 kg Körpergewicht bzw. 1,73 m² als durchschnittliche Körperoberfläche (KOF) angenommen. Für das *Orphan* Arzneimittel Elosulfase alfa wurde – analog zum Vorgehen des G-BA – eine Kostenberechnung erstellt, der das Körpergewicht von 24,8 kg für Kinder zugrunde liegt. Sind die neuen Wirkstoffe als Tabletten, Filmtabletten oder (Hart-)Kapseln zugelassen, so wurde die für die Therapiedauer benötigte Stückzahl in die Berechnungen einbezogen, gleiches gilt für Ampullen bzw. Fertigspritzen mit Injektionslösungen.

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

2.3 Methodik der Routinedaten-Analyse

Für die Analyse zur Versorgung mit innovativen Arzneimitteln wurden Arzneimitteldaten aus der ambulanten Versorgung von 8,9 Mio. Versicherten (im Jahr 2014) und 9,3 Mio. Versicherten (im Jahr 2015) der TK aus den o.g. Jahren genutzt. Die zur Erstellung des Reports benötigten Daten wurden bereits im Haus der TK selektiert und anonymisiert an die Universität Bremen weitergeleitet. Die Anonymisierung sämtlicher Daten erfolgte unter Verwendung einer Fallnummer, die es ermöglichte, anonymisierte Datensätze miteinander zu verknüpfen, ohne dass die Identität der Versicherten festgestellt werden kann. Es wurden für die allgemeinen Auswertungen nur Daten berücksichtigt, bei denen auch Angaben zu Alter und Geschlecht der Versicherten vorlagen. Nach unserer Methodik entsprach eine ärztliche Verordnung analog zum Arzneiverordnungs-Report 2011 genau einer Arzneimittelpackung, d.h. zwei auf einem Rezeptblatt verordnete Packungen zählten als zwei Verordnungen. Bei den Verordnungsanalysen wurden neben Fertigarzneimitteln auch Rezepturen mit den neuen Wirkstoffen berücksichtigt. Hier flossen die Abrechnungsdaten ein, die auf dem Rezept vermerkt waren (Brutto-Apothekenabgabepreis).

Bei der Untersuchung der Arzneimittelverordnungsdaten wurde die von der WHO seit dem Jahr 1981 empfohlene ATC-Codierung genutzt (Tabelle 2.1). Es handelt sich hierbei um ein Klassifikationssystem (*Anatomical Therapeutic Chemical*), bei dem die jeweiligen Wirkstoffe entsprechend dem Organ oder Organsystem, auf das sie einwirken, sowie nach ihren chemischen, pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften in verschiedene Gruppen aufgeteilt werden (WHO, 2004). Das wissenschaftliche Institut der Ortskrankenkassen (WIdO) führt eine ATC-Datenbank, die den deutschen Verhältnissen nach WHO-Richtlinien angepasst wurde. Die Arzneimittel werden nach dem ATC-System in 14 Hauptgruppen (Ebene 1) gegliedert, mit zwei therapeutisch-pharmakologischen Untergruppen (Ebene 2 und 3). Eine anatomisch-therapeutisch-chemische Untergruppe bildet die 4. Ebene, während die 5. Ebene den chemischen Wirkstoff benennt.

Seit dem Inkrafttreten des GKV-Modernisierungsgesetzes (GMG) am 1.1.2004 sind die Kassenärztlichen Vereinigungen gemäß § 295 SGB V zur Weitergabe ambulanter Daten an die GKV verpflichtet. So muss für jeden Patienten der Behandlungsanlass, das Datum der Leistungserbringung und die Art der Leistungserbringung genannt werden, wenn die Leistungen abgerechnet werden sollen. Die von der WHO entwickelte internationale Klassifikation der Krankheiten *International Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD) stellt die Grundlage der gesetzlich vorgeschriebenen Diagnoseverschlüsselung im ambulanten und stationären Sektor dar. In Deutschland wird die Diagnose als Behandlungsanlass nach

der internationalen Klassifikation von Krankheiten in der deutschen Fassung (ICD-GM; *German Modification*) verschlüsselt und übermittelt. Eine Hierarchisierung nach Haupt- und Nebendiagnosen je Behandlungsfall ist derzeit nicht möglich, weswegen ein einzelner Arztbesuch, eine Arzneimittelverordnung bzw. eine therapeutische Maßnahme nicht eindeutig einer Diagnose zugeordnet werden kann. Werden Diagnosen in mehreren Quartalen bzw. von unterschiedlichen Ärzten wiederholt, kann dies als Maßnahme betrachtet werden, möglichst nur tatsächlich Erkrankte auszuwählen (Windt, 2010).

Zur Messung der Verordnungsvolumina wurden definierte Tagesdosen (DDD) verwendet. Es handelt sich dabei um eine rein rechnerische, international gebräuchliche Messgröße, die nicht notwendigerweise die empfohlene Dosierung oder die tatsächlich angewendeten Dosierungen (PDD, *Prescribed Daily Dose*) eines Arzneimittels wiedergibt (Pfannkuche et al., 2009). Für jeden Wirkstoff legt die WHO eine Dosierung fest, die für dessen Hauptindikation der mittleren täglichen Erhaltungsdosis für Erwachsene entspricht (Fricke & Günther, 2001). Eine Übersetzung und Anpassung an den deutschen Markt wird jährlich vom WIdO erstellt und wurde 2004 vom damaligen Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung als amtlich erklärt (Fricke & Zawinell, 2009). Diese jährlich aktualisierte Liste ist im Internet verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/atcddd/>. In diesem Report wurden je nach Untersuchungsjahr jeweils die zuletzt geänderten Fassungen der entsprechenden Jahre genutzt.

Zusätzliche Überwachung ▼

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

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

Blaue Hand

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

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

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

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

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

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

Quellen

Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (2012). Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP266 Verordnung – GCP-V). GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192) geändert worden ist. www.gesetze-im-internet.de/gcpv/BJNR208100004.html, letzter Zugriff: 18.01.2016.

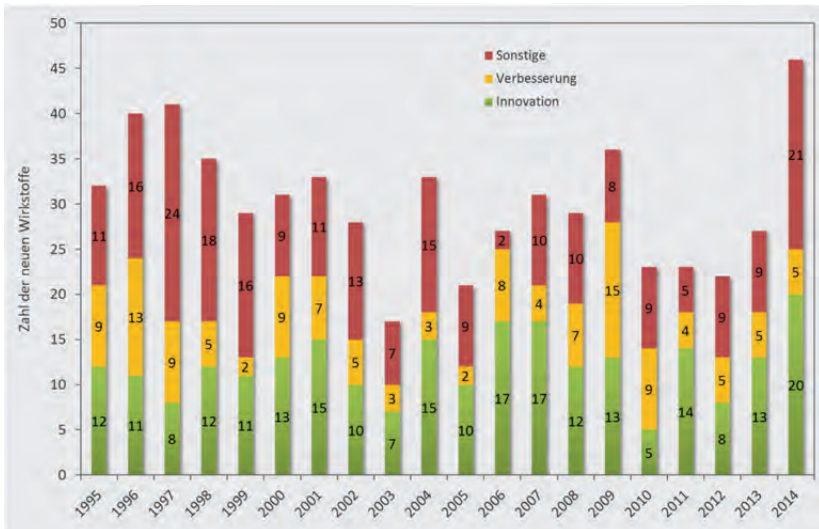
EMA – European Medicines Agency (2016). Find Medicine: nach den jeweiligen Wirkstoffen. www.ema.eu

- Fricke U, Günther J (2001). Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt. Bonn: WidO.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014 In Arzneiverordnungs-Report 2015. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 37–198.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2015. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Fricke U, Zawinell A (2009). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V. Beschlussfassung der Arbeitsgruppe ATC/ DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen. Stand der Information: November 2009.
- Pfannkuche M, Glaeske G, Neye H, Schöffski O, Hoffmann F (2009). Kostenvergleiche für Arzneimittel auf der Basis von DDD im Rahmen der Vertragsärztlichen Versorgung. *Gesundh ökon Qual manag* 14 (1): 17-23.
- WHO – World Health Organization (2004). Guidelines for ATC classification and DDD assignment – World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. New York: WHO.
- Windt R (2010). Analyse der medikamentösen Versorgung von Asthmapatienten im Erwachsenenalter mit Routinedaten. Dissertation. Saarbrücken: Südwestdeutscher Verlag für Hochschulschriften.

3 Neue Arzneimittel des Jahres 2014 – Übersicht

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

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



Eigene Darstellung nach Schwabe & Paffrath, 2015

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

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

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

Erklärung zu Tabelle 3.1 auf den folgenden Seiten

NBW=Nutzenbewertung, a-t=arznei-telegramm, atd=Arzneimitteldatenbank, AMB=Der Arzneimittelbrief, PZ=Pharmazeutische Zeitung, O = Orphan-Arzneimittel, Abkürzungen bei AMNOG-NBW: B=Beleg für Zusatznutzen mit dem Ausmaß ..., H=Hinweis auf Zusatznutzen mit dem Ausmaß ..., A=Anhaltspunkt für Zusatznutzen mit dem Ausmaß ..., (beispielsweise 1/11) = (Anzahl Subgruppen mit entsprechender Bewertung im Verhältnis zur gesamten Anzahl der bewerteten Subgruppen)

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

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

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

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

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

Basierend auf der Klassifikation nach Fricke & Klaus zur Bewertung des Innovationsgrades vergaben die Autoren des Arzneiverordnungs-Reports (Fricke & Schwabe, 2015) für die Arzneimittel in diesem Report des Zulassungsjahrs 2014 zehnmal ein einfaches „A“ für innovative Substanzen: Bedaquilin zur Anwendung bei multi-resistenter pulmonaler Tuberkulose (MDR-TB), Daclatasvir zur Therapie von chronischer Infektion mit dem Hepatitis- C-Virus (HCV), Elosulfase alfa bei Mucopolysaccharidose Typ IVA (Morquio A-Syndrom), Ibrutinib zur Therapie des rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphom und der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Idelalisib zur Anwendung bei CLL in Kombination mit Rituximab und bei follikulärem Lymphom als Monotherapie, Ledipasvir + Sofosbuvir bei chronischer Hepatitis C, Riociguat zur Therapie einer chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie sowie pulmonaler arterieller Hypertonie, Siltuximab bei der Castleman-Krankheit, Sofosbuvir zur Anwendung bei chronischer Hepatitis C und Teduglutid bei Kurzdarmsyndrom Erwachsener. Nach dieser Klassifizierung wurde im Vergleich zum Jahr 2013 (zehnmal „A“) ein gleich hoher Innovationsgrad erreicht. Während es sich bei der Einstufung „A“ des Innovationsgrades im Vorjahr viermal um eine Doppelbewertung wie A/C („Innovative Struktur bzw. neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz/Analogpräparat mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten“) oder A/D (Innovative Struktur bzw. neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz/Nicht ausreichend gesichertes Wirkprinzip oder unklarer therapeutischer Stellenwert“) handelte, wurden für Wirkstoffe des Innovationsreportes 2017 drei Wirkstoffe doppelt bewertet (Vedolizumab bei Colitis ulcerosa bzw. Morbus Crohn mit A/C und Alipogentiparvovec zur Behandlung von familiärer Lipoproteinlipasedefizienz bei Erwachsenen und Cholsäure bei angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese jeweils mit A/D). Vier Wirkstoffe wiesen nach Auffassung der Autoren gegenüber bereits verfügbaren Arzneistoffen mit gleicher Indikation pharmakodynamische und/oder pharmakokinetische Verbesserungen auf (Kategorie „B“). Als Analogpräparate (Kategorie „C“) wurden vierzehn Wirkstoffe eingestuft (Tabelle 3.1).

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

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

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

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

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

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

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

¹ nur das Monopräparat

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

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

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

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

¹ nur das Monopräparat

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

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

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

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

Auf Bundeslandebene zeigten sich hinsichtlich der Ordnungsprävalenz bei den Neueinführungen wie auch schon in den Jahren zuvor regionale Differenzen. Die dargestellten Zahlen in Abb. 3.2 geben die Ordnungsanteile der TK-Versicherten (je Tausend Versicherte) im Vergleich zu allen TK-Versicherten des jeweiligen Bundeslandes wieder. Die höchsten Anteile fanden sich in Nordrhein-Westfalen, Hamburg und im Saarland (zwischen 5,67 und 4,39 Promille), während der Südosten die niedrigsten Ordnungsprävalenzen aufwies. Im Jahr zuvor zeigte sich ein fast spiegelverkehrtes Bild: In Nordrhein-Westfalen und im Saarland waren die Ordnungsprävalenzen besonders niedrig (1,33 und 1,09 Promille), während die höchsten Werte vor allem im Osten zu verzeichnen waren. Die Gründe für solche Differenzen sind im Einzelnen nicht klar, aus früheren Untersuchungen sind insbesondere Ost-West-Unterschiede mit kostenintensiver Verordnung in den ehemals neuen Bundesländern bekannt (Häussler et al., 2013).

Bei drei Wirkstoffen lag die Ordnungsprävalenz bei über 30 je 100.000 Versicherten, und zwar bei Dimethylfumarat zur Therapie der schubförmig remittierenden multiplen Sklerose und Empagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Bei Vilanterol + Fluticasonfuroat zur Therapie von Asthma bronchiale und der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) lag die Ordnungsprävalenz sogar bei 141 je 100.000 Versicherten. Im Mittel waren TK-Versicherte mit der Verordnung eines neuen Arzneimittels 52 Jahre alt (Vorjahresinnovationen: 54,3 Jahre), gleiche Anteile entfielen auf Männer und Frauen (Tabelle 3.4).

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

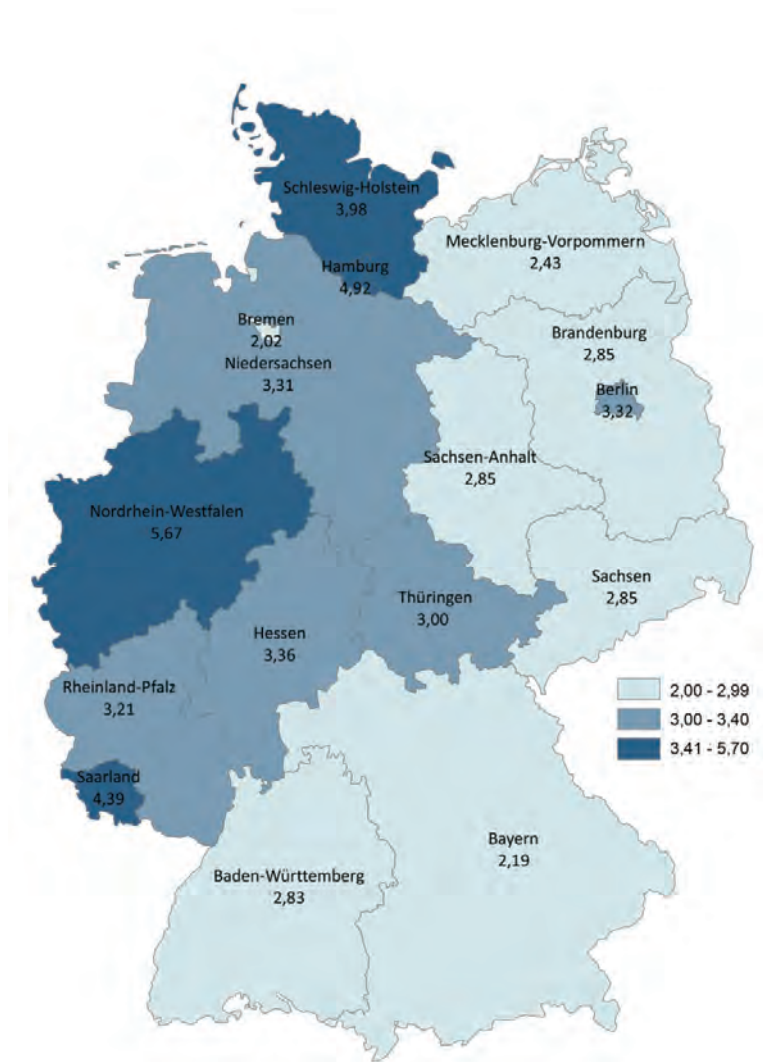


Tabelle 3.4: Anzahl, Alter und Geschlecht der Versicherten mit mindestens einer Verordnung der neuen Wirkstoffe des Jahres 2014 (Daten aus 2015)

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

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

*Kleine Fallzahlen wurden nicht dargestellt

4 Bewertungen der neuen Wirkstoffe

4.1 Albiglutid

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

Bewertung




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

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

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

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

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

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

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten Monotherapien

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

Kosten Kombinationstherapien

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

Fortsetzung auf nächster Seite

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

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

Ausgewählte Versorgungsanalysen

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

Quellen

Ahrén B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C et al. (2014). HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes care* 37 (8): 2141-2148.

Fachinformation Byetta® (2016). Fachinformation Byetta®. Stand der Information: Juli 2016. www.fachinfo.de/pdf/010031, letzter Zugriff: 10.02.2017.

a-t- arzneimittel-telegramm (2015). Arzneimitteldatenbank Albiglutid. Stand der Information: März 2015. <https://www.arzneimittel-telegramm.de/db/01wkstxt.php?3&knr=&art=mono&nummer=Albiglutid&ord=uaw>, letzter Zugriff: 16.06.2017.

EMA – European Medicines Agency (2014). Committee for Medical Products for Human Use (CHMP): International Nonproprietary Use (INN)-Albiglutide. www.ema.europa.eu/.../de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002735/WC500165117.pdf, letzter Zugriff: 10.02.2017.

FDA – U.S. Food and Drug Administration (2013). Postmarket Requirements and Commitments. Stand der Information: August 2013. www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/pmc/index.cfm, letzter Zugriff: 08.02.2017.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Albiglutid Stand der Information: März 2015. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3159/2015-03-19_AM-RL-XII_Albiglutid_2014-10-01-D-132_TrG.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.

Fachinformation Eperzan® (2016). Fachinformation. Stand der Information: Juli 2016. <https://us.gsk.com/media/390947/Harmony-Clinical-Trial-Medical-Media-Factsheet.pdf>, letzter Zugriff: 10.02.2017.

- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2015. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- NVL – Nationale Versorgungsleitlinie (2013). Therapie des Typ-2-Diabetes. Langfassung. Stand der Information: November 2014. AWMF-Register Nr.: nvl-001gln. www.leitlinien.de/mbd/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-laufli-vers4-lang.pdf, letzter Zugriff: 10.02.2017.
- Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL (2015). GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* 6(1): 19-28.
- Nauck MA, Stewart MW, Perkins C, Jones-Leone A, Yang F, Perry C et al. (2016): Efficacy and safety of once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 2): 52 week primary endpoint results from a randomised, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetologia* 59 (2): 266-274.
- Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, Feinglos MN, Ovalle F, Harman-Boehm I et al. (2014). Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *HARMONY 7. Lancet Diabetes Endocrinol* 2(4): 289-297.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Albiglutid. Eperzan®.12 | 2014. www.pharmazeutische-zeitung.de/?id=54980, letzter Zugriff: 10.05.2017.

4.2 Alipogentiparvovec

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

Bewertung

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

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

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

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

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

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

Verfügbare Therapien				
Erster kausaler Behandlungsansatz für die familiäre LPLD		Kurative Wirkung nicht belegt, keine Beeinflussung relevanter Endpunkte		kein Kostenvergleich, da <i>Orphan</i> -Arznei- mittel, gilt zurzeit als weltweit teuerstes Arzneimittel

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

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

*Klinik-Einkaufspreis + 19%

Quellen

Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA (1993). Familial Lipoprotein Lipase Deficiency. GeneReviews(*). University of Washington, Seattle.

Carpentier AC, Frisch F, Labbé SM, Gagnon R, de Wal J, Greentree S et al. (2012). Effect of alipogene tiparovec (AAV1-LPL(S447X)) on postprandial chylomicron metabolism in lipoprotein lipase-deficient patients. J Clin Endocrinol Metab (97): 1635-1644.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2012). Summary of positive opinion for Glybera.

EPAR (n.d.). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/002145/WC500135475.pdf, letzter Zugriff: 06.07.2017.

Fachinformation Glybera®(2012). Fachinformation Glybera®. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp%3Fcurl=pages/medicines/human/medicines/002145/human_med_001480.jsp%26mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 06.07.2017.

Gaudet D, Méthot J, Déry S, Brisson D, Essiembre C, Tremblay G et al. (2013). Efficacy and long-term safety of alipogene tiparovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. Gene Therapy, 20(4): 361-369.

Gaudet D, Stroes ES, Méthot J, Brisson D, Tremblay K, Bernelot Moens SJ et al. (2016). Long-Term Retrospective Analysis of Gene Therapy with Alipogene Tiparovec and Its Effect on Lipoprotein Lipase Deficiency-Induced Pancreatitis | Read by QxMD. Human Gene Therapy 27(11): 916-925.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alipogen tiparovec. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2250/2015-05-21_AM-RL-XII_Alipogentiparovec_2014-11-01-D-138_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 17.01.2017.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer Alipogen tiparovec, https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3764/2016-05-19_AM-RL-XII_Alipogentiparovec_D-138_Fristverl_TrG.pdf, letzter Zugriff: 24.04.2017.

- PZ – Pharmazeutische Zeitung (2014). Arzneistoffe: Alipogentiparvovec | Glybera® | 58 | 2014. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=55373. Stand der Information 13.06.2016.
- Rip J, Nierman MC, Ross CJ, Jukema JW, Hayden MR, Kastelein JJP et al. (2006). Lipoprotein Lipase S447X. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26(6): 1236-1245.
- Stroes ES, Nierman MC, Meulenberg JJ, Franssen R, Twisk J, Henny CP et al. (2008). Intramuscular Administration of AAV1-Lipoprotein Lipase S447X Lowers Triglycerides in Lipoprotein Lipase-Deficient Patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28(12): 2303-2304.
- uniQure (2017). Glybera – Gene Therapy – Pressemitteilung 20.04.2017. <http://www.uniqure.com/gene-therapy/glybera.php>, letzter Zugriff: 06.07.2017.
- Wang Z, Zhu T, Qiao C, Zhou L, Wang B, Zhang J et al. (2005). Adeno-associated virus serotype 8 efficiently delivers genes to muscle and heart. *Nature Biotechnology* 23(3): 321-328.

4.3 Bedaquilin

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

Bewertung

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

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

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

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

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

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

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

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




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

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

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

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

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

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

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

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

Mit Einführung einer kleineren Packungsgröße (24 Tabletten) zum 1. März 2016 und Rücknahme der Packungsgröße mit 188 Tabletten zum 15. Mai 2016 ergab sich einerseits eine GKV-konforme Abrechnungsmöglichkeit, d.h. Wegfall der Begründung der Einstellung des Nutzenbewertungsverfahrens des G-BA und andererseits eine Erhöhung der Therapiekosten um 1.102,05 Euro, da nun acht mal eine Packung mit je 24 Tabletten zur Therapie benötigt werden (Lauer-Fischer, 2017).

Quellen

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

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

CDER – Center for Drug Evaluation and Research (2012). SIRTURO (bedaquiline) 100 mg tablets.: FDA accelerated approval letter to Janssen. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2012/204384Orig1s000ltr.pdf, letzter Zugriff: 01.06.2017.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2013). Sirturo, INN-bedaquiline CHMP assessment report EPAR: EMA/CHMP/329898/2013 Public assessment report.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014a). Sirturo (INN: bedaquiline). Authorisation details. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002614/human_med_001730.jsp&id=WC0b01ac058001d124#authorisation, letzter Zugriff: 01.06.2017.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014b). Sirturo, INN-bedaquiline EPAR Anhang 1: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002614/WC500163209.pdf, letzter Zugriff: 13.06.2017.

ClinicalTrials.gov (2015). Bedaquiline STREAM NCT02409290. clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02409290, letzter Zugriff: 01.06.2017.

Cox E, Laessig K (2014). FDA approval of bedaquiline-the benefit-risk balance for drug-resistant tuberculosis. *NEJM* 371(8): 689-691.

Diacon AH, Pym A, Grobusch M, Patientia R, Rustomjee R, Page-Shipp L et al. (2009). The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis: Studie C208 Stage 1. *NEJM* 360(23): 2397-2405.

Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, los Rios JM de, Gotuzzo E, Vasilyeva I et al. (2014). Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *NEJM* 371(8): 723-732.

EMA – European Medicines Agency (2013). European Medicines Agency recommends approval of a new medicine for multidrug-resistant tuberculosis: press release. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/12/WC500158699.pdf, letzter Zugriff: 01.06.2017.

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

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014a). Beschluss Bedaquilin: Einstellung des Verfahrens. www.g-ba.de/downloads/39-261-2050/2014-08-21_35a_Einstellung-Verfahren-Bedaquilin_D-112_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 13.06.2017.

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014b). Tragende Gründe Beschluss Bedaquilin. www.g-ba.de/downloads/40-268-2920/2014-08-21_35a_Einstellung-Verfahren-Bedaquilin_D-112_TrG.pdf, letzter Zugriff: 01.06.2017.
- Gonzalez-Angulo L (2016). The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: WHO Report of the Guideline Development Group Meeting on. apps.who.int/iris/bitstream/10665/254712/1/WHO-HTM-TB-2017.01-eng.pdf, letzter Zugriff: 01.06.2017.
- Haas W, Brodhun, B, Altmann D, Hauer et al. (2016). Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2015. www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2015.pdf?__blob=publicationFile, letzter Zugriff: 02.06.2017.
- Prescrire International (2014). Tuberculosis. Multidrug-resistant tuberculosis: treatment is empirical, for want of robust trials. *Prescrire Int* 34(367): 368-370. <http://english.prescrire.org/en/25D697E5245189BF2F348735A5A81A76/Telecharger.aspx>, letzter Zugriff: 02.06.2017.
- Pym AS, Diacon AH, Tang S-J, Conradie F, Danilovits M, Chuchottaworn C, et al. (2016). Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *The European respiratory journal* 47(2): 564-574.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Arzneistoffe: Bedaquilin | Sirturo®. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=52572#, letzter Zugriff: 25.04.2017.
- Lauer-Fischer (2017). Bedaquilin Sirturo Preise und Packungsgrößen. <https://webapo-info.lauer-fischer.de/Infosystem140901/?ApplikationHash=VFIDRPX2HXuWisP%2fIIv97X%2fMb2Iw2uDJ%2f6iB4WW6c3IMH6%2fjP47k%2bKQnbzOxtFK%2brXfzVsaH9qHVy8VfmMt9%2fQ%3d%3d&LoginNameHash=mo5GDWXQbRP3jVYOFIwgFTdIDkq3XXrfu7U4FYpbYgFtPvk4G4Uzu5yVLj4ZamRAMI4PwwII79JTX5Jggk24lg%3d%3d&StartValue=KakvOutigZJAns hWYpO4WIg8UsndznRdis6pXO1KWmk%3d&Server=www.lauer-fischer.de>, letzter Zugriff: 02.06.2017.
- WHO – World Health Organization (2013). Use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

4.4 Cabozantinib

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

Bewertung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Verfügbare Therapien		
 zweiter Multikinase-inhibitor in dieser Indikation	 unsichere Datenlage für den Nutzen, Risiko für schwere UAE	 kein Kostenvergleich, da <i>Orphan</i> -Arzneimittel
		
		

Wie bewerten andere?

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

Kosten

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

Ausgewählte Versorgungsanalysen

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

Quellen

- Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI et al. (2016). Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 17(7): 917-927.
- Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, Schöffski P, Brose MS, Shah MH et al. (2013). Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *Journal of Clinical Oncology* 31(29): 3639-3646.
- EMA – European Medicines Agency (2015). Cometriq® EPAR Product Information. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/human/medicines/002640/human_med_001726.jsp, letzter Zugriff: 31.01.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2016). EPAR summary for the public. Cabometyx®. Stand der Information: Oktober 2016. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004163/WC500214073.pdf, letzter Zugriff: 11.05.2017.
- Fachinformation Cometriq® (2017). Fachinformation Cometriq®. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002640/WC500163707.pdf, letzter Zugriff: 05.05.2017.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2015*. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/127/#tab/beschlusse>, letzter Zugriff: 01.01.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom). <https://www.g-ba.de/informationen/beschlusse/2919/>, letzter Zugriff: 05.05.2017.
- Lauer-Fischer (2016). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. Stand der Information: Dezember 2016. www2.lauer-fischer.de/produkte/lauer-taxe/webapo-infosystem/, letzter Zugriff: 02.05.2017.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung Online (2016). Neue Arzneistoffe: Cabozantinib|Cometriq®. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=54052, letzter Zugriff: 05.05.2017.
- Prescrire International (2016). Cabozantinib (Cometriq®). In medullary thyroid cancer: more harmful than beneficial, as is vandetanib. *Prescrire Int* 25(167): 11-13.

4.5 Cholsäure




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

Bewertung

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

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

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

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

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

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

Ausgewählte Versorgungsanalysen

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

Quellen

- EMA – European Medicines Agency (2013). European Assessment Report: Orphacol. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001250/WC500131542.pdf, letzter Zugriff: 24.03.2017.
- Fachinformation Orphacol® (2015). Fachinformation Orphacol®. Stand der Information: April 2015. www.fachinfo.de/api/search/fi/020216sobi, letzter Zugriff: 24.03.2017.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2015. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cholsäure. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/113/>, letzter Zugriff: 24.03.2017.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung Online (2016). Neue Arzneistoffe: Cholsäure|Orphacol®. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=52573, letzter Zugriff: 20.06.2017.
- Prescrire International (2015). Cholic acid (Orphacol®). Decisive in some hereditary bile acid deficiencies. *Prescrire Int* 25(157): 36-37.

4.6 Cobicistat

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










Bewertung

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

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) sieht den **Zusatznutzen** für Cobicistat gegenüber einer Vergleichstherapie mit dem ebenfalls als pharmakokinetischer Verstärkersubstanz genutzten Ritonavir als **nicht belegt** an. Eine Einschätzung,

inwieweit sich Cobicistat im Vergleich zu Ritonavir auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt, liegt nicht vor (G-BA, 2014).

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

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten Kombinationstherapien

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

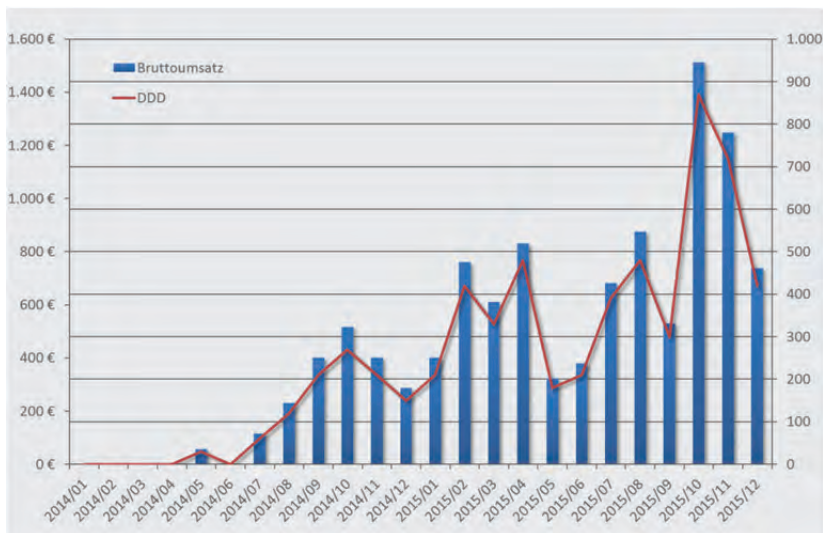
Zusätzlich zu den oben aufgeführten Mitteln muss die Therapie um ein *Backbone* (eine Sockeltherapie) ergänzt werden. Hieraus resultierende Kosten wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht aufgeführt.

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Die Verordnungszahlen für Cobicistat steigen seit seiner Markteinführung Anfang 2014 zunächst nur langsam an. Das Maximum liegt bei knapp 900 DDD für den

Monat Oktober 2015 bei Kosten von rund 1.500 Euro. Im Vergleich zum Vorjahresmonat (ca. 300 DDD/500 Euro) haben sich die Zahlen innerhalb eines Jahres in etwa verdreifacht.

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



Quellen

Elion R, Cohen C, Gathe J, Shalit P, Hawkins T, Liu HC et al. (2011). Phase 2 study of cobicistat versus ritonavir each with once-daily atazanavir and fixed-dose emtricitabine/tenofovir df in the initial treatment of HIV infection. *AIDS*, 25(15): 1881-1886.

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

Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva J, Chetchotisakd P, DeJesus E, Antunes F et al. (2013). Cobicistat Versus Ritonavir as a Pharmacoenhancer of Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-Naive HIV Type 1-Infected Patients: Week 48 Results. *The Journal of Infectious Diseases* 208 (1): 32-39.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Cobicistat. Stand der Information: September 2014. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2949/2014-09-18_AM-RL-XII_Cobicistat_2014-04-01-D-104_TrG.pdf, letzter Zugriff: 18.04.2017.

Fachinformation Tybost® (2016). Fachinformation Tybost®. Stand der Information: März 2017.

Tashima K, Crofoot G, Tomaka FL, Kakuda TN, Brochot A, Van de Castelee T et al. (2014). Cobicistat-boosted darunavir in HIV-1-infected adults: week 48 results of a Phase IIIb, open-label single-arm trial. *AIDS Research and Therapy* 11: 39-51.

4.7 Daclatasvir

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

Bewertung

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

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

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




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

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

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

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

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

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>Neues Wirkprinzip zum Zeitpunkt der Zulassung, allerdings mit niedriger Resistenzschwelle behaftet</p>	 <p>Als Peginterferonfreies Behandlungsregime Zusatznutzen beim virologischen Ansprechen bei Genotyp 3</p>	 <p>teurer im Vergleich zum bis dahin üblichen PEG-basierten Regime</p>

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	Mittel der Reserve	In Kombination mit Asunaprevir und der Standardtherapie werden Wirkstärke erhöht und Resistenzen verhindert	Offers an advantage (bei HCV-Infektionen GT-3 oder -4)	Schrittinno- vation

Kosten Kombinationstherapie

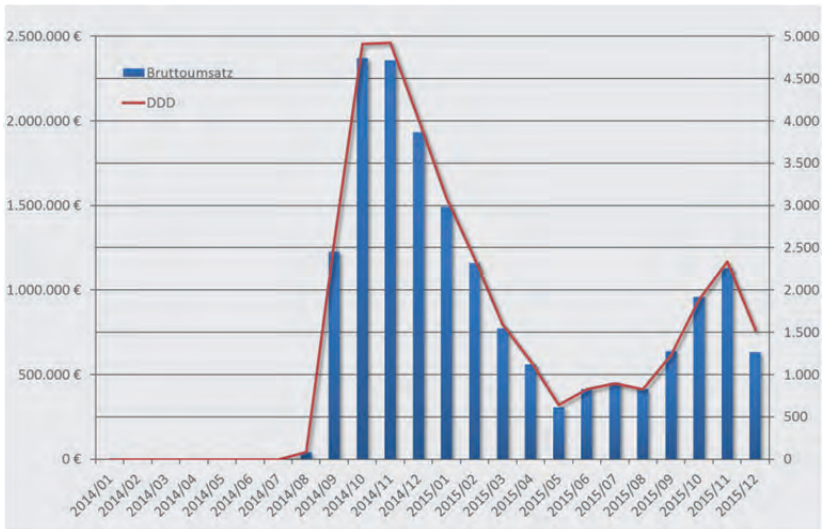
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Tagestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Daclatasvir	1x tgl.	84 – 168 Tage	320,15 €
In Kombination mit:			
Sofosbuvir	1x tgl.	84 – 168 Tage	600,31 €
Boceprevir	3x tgl. 800 mg	196 – 336 Tage	112,36 €
Telaprevir	3x tgl. 750 mg	84 – 336 Tage	334,27 €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

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

Ausgewählte Versorgungsanalysen

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

Abbildung 4.2: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Daclatasvir nach Monaten (2014 – 2015)




Quellen

- AMB – Der Arzneimittelbrief (2012). Chronische Hepatitis C Genotyp 1 – neue, direkt auf die Viren wirkende Arzneimittel. 46, 11a.
- atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2016). Bewertung: Daclatasvir. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wksxtx.php3?&knr=&art=mono&nummer=Daclatasvir&ord=uaw>, letzter Zugriff: 10.05.2017.
- Berden FA, Aaldering BR, Groenewoud H, Int'Hout J, Kievit W, Drenth JP (2017). Identification of the Best Direct-Acting Antiviral Regimen for Patients with Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 15(3): 349-359.
- Dore GJ, Lawitz E, Hézode C, Shafran SD, Ramji A, Tatum HA et al. (2015). Daclatasvir plus peginterferon and ribavirin is noninferior to peginterferon and ribavirin alone, and reduces the duration of treatment for HCV genotype 2 or 3 infection. Gastroenterology; 148(2): 355-366.
- EMA – European Medicines Agency (2014). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Daklinza International non-proprietary name: Daclatasvir. Procedure No. EMEA/H/C/003768/0000. 26 June 2014 EMA/419836/2014. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003768/WC500172849.pdf, letzter Zugriff: 20.03.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2016). Direct-acting antivirals for hepatitis C: EMA confirms recommendation to screen for hepatitis B Further studies needed to assess risk of liver cancer with these medicines. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/12/WC500218204.pdf, letzter Zugriff: 10.02.2017.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2015. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daclatasvir. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/138/>, letzter Zugriff: 20.03.2017.

- Gimeno-Ballester V, Buti M, San Miguel R, Riveiro M, Esteban R (2016). Interferon-free therapies for patients with chronic hepatitis C genotype 3 infection: A systematic review. *J Viral Hepat.* doi: 10.1111/jvh.12660.
- Hézode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD et al. (2015). Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut* 64(6): 948-956.
- Jacobson I, Zeuzem S, Flisiak R, Knysz B, Lueth S, Zarebska-Michaluk D et al. (2016). Daclatasvir vs telaprevir plus peginterferon alfa/ribavirin for hepatitis C virus genotype 1. *World J Gastroenterol* 22(12): 3418-3431.
- Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, Hezode C, Pianko S et al. (2016). Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology* 63(5): 1430-1441.
- Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N et al. (2015). All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 61 (4): 1127-1135.
- Peng Q, Li K, Cao MR, Bie CQ, Tang HJ, Tang SH (2016). Daclatasvir combined with peginterferon- α and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Springerplus* 5(1): 1569.
- Prescrire International (2015). Daclatasvir. In chronic HCV genotype 3 or 4 infection. *Prescrire Int* 24 (166): 290.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2014). Daclatasvir. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=54670, letzter Zugriff: 10.05.2017.
- Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I (2014). Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 370(3): 211-221.
- Suwanthawornkul T, Anothaisintawee T, Sobhonslidsuk A, Thakkinian A, Teerawattananon Y (2015). Efficacy of Second Generation Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment Naïve Hepatitis C Genotype 1: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One* 10 (12): e0145953.
- Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR et al. (2015). Investigators. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *NEJM* 373(8): 714-725.

4.8 Delamanid

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

Bewertung

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

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

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

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

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

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

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

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

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




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

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

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

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

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

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

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

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

Ausgewählte Versorgungsanalysen

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

Quellen

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

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

CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use (2013). Delamanid_13_7_Q-and-A on refusal: Refusal of the marketing authorisation for Delamanid. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002552/WC500146651.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.

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

COMP (2014a). Public summary of opinion on orphan designation Delamanid: (R)-2-Methyl-6-nitro-2-[4-[4-(4-trifluoromethoxyphenoxy)piperidin-1-yl]phenoxy)methyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]oxazole for the treatment of tu-berculosis. EMA/COMP/578275/2007 Rev.3. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006083.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.

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

EMA – European Medicines Agency (2013). Refusal of the marketing authorisation for Delamanid (delamanid). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002552/WC500146651.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.

EMA – European Medicines Agency (2014a). Delyba: EPAR - Summary for the public. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002552/WC500166235.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.

EMA – European Medicines Agency (2014b). Public summary of opinion on orphan designation Delamanid. (R)-2-Methyl-6-nitro-2-[4-[4-(4-trifluoromethoxyphenoxy)piperidin-1-yl]phenoxy)methyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]oxazole for the treatment of tu-berculosis. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006083.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.

- EMA – European Medicines Agency (2014c). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation. Delyba (delamanid) for the treatment of tuberculosis. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2014/05/WC500166449.pdf, letzter Zugriff: 12.07.2017.
- EMA - European Medicines Agency (2014d). Assessment report Delamanid. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002552/WC500166234.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.
- EMA - European Medicines Agency (2014). EPAR Delamanid. SMPC summary of product characteristics. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_information/human/002552/WC500166232.pdf, letzter Zugriff: 12.07.2017.
- EMA - European Medicines Agency (2016). European Medicines Agency decision P/0269/2016 of 7 October 2016 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for delamanid (Delyba). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500216830.pdf, letzter Zugriff: 12.07.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1331/VerfO_2016-10-20_iK-2017-01-20.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014a). Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Nutzenbewertung wegen Geringfügigkeit nach § 35a Abs. 1a SGB V „Infektionen“. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2042/2014-04-17_35a_Freistellung-2014-F-00.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014b). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Nutzenbewertung wegen Geringfügigkeit nach § 35a Abs.1a SGB V „Infektionen“. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2909/2014-04-17_35a_Freistellung-2014-F-00_TrG.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.
- Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE et al.(2012). Delamanid for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *NEJM* 366(23): 2151-2160.
- Prescrire International (2017). delamanid (delyba®)and multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Prescrire Int* 26(181): 89-92.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Delamanid | Delyba® | 80 | 2014. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=53125 , letzter Zugriff: 21.06.2017.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2015*. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, Tomson T, Skenders G, Kummik T et al.(2013). Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *The European respiratory journal* 41(6): 1393-1400.
- WHO – World Health Organization (2014). The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. Geneva: World Health Organization.
- WHO – World Health Organization (2015). WHO Model List of Essential Medicines. www.who.int/entity/medicines/publications/essentialmedicines/EML_2015_FINAL_amended_NOV2015.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.
- WHO – World Health Organization (2016). The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents. Interim policy guidance. Geneva: World Health Organization.

4.9 Dexlansoprazol

Handelsname: Dexilant®

Indikation: erosive Refluxkrankheit

ATC-Code: A02BC06

Darreichungsform: Hartkapseln

Pharmazeutischer Unternehmer:

Takeda

Markteinführung: April 2014

DDD: 30 mg

Bewertung

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

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

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










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

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

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

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

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

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

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

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

Ausgewählte Versorgungsanalysen

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

Quellen

- a-t – arznei-telegramm (2014). Protonenpumpenhemmer Nr. 6: Dexlansoprazol (Dexilant). a-t 45(8): 75-76.
- a-t – arznei-telegramm (2017). Bewertung: Dexlansoprazol. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Dexlansoprazol&ord=uaw>, letzter Zugriff: 20.04.2017.
- DGVS – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (2014). S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit. www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/021-013.html, letzter Zugriff: 20.04.2017.
- Fachinformation Dexilant® (2017). Fachinformation Dexilant®. Stand der Information: Februar 2017.
- Fass R, Chey WD, Zakko SF, Anghivarothai N, Palmer RN, Perez MC, Atkinson SN (2009). Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 29(12): 1261-1272.
- Fass R, Johnson DA, Orr WC, Han C, Mody R, Stern KN et al. (2011). The Effect of Dexlansoprazole MR on Nocturnal Heartburn and GERD-Related Sleep Disturbances in Patients With Symptomatic GERD. *The American Journal of Gastroenterology* 106(3): 421-431.
- Fricke U, Schwabe U (2015). *Neue Arzneimittel 2014*. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2015*. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IX: Festbetragsgruppenbildung Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1, in Stufe 2. <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2213/>, letzter Zugriff: 20.04.2017.
- Metz DC, Howden CW, Perez MC, Larsen L, O'Neill J, Atkinson SN (2009). Clinical trial: dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive oesophagitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 29(7): 742-754.
- NCT01642602 (2014). Safety and Efficacy of Dexlansoprazole Delayed-Release Capsules in Treating Symptomatic Non-Erosive Gastroesophageal Reflux Disease in Adolescents. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01642602>, letzter Zugriff: 20.04.2017.
- NCT01642615 (2015). Safety and Efficacy of Dexlansoprazole Delayed-Release Capsules for Healing of Erosive Esophagitis and Maintenance of Healed Erosive Esophagitis and Relief of Heartburn in Adolescents. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01642615>, letzter Zugriff: 20.04.2017.
- PZ - Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Dexlansoprazol. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=52025, letzter Zugriff: 20.04.2017.
- Sharma P, Shaheen NJ, Perez MC, Pilmer BL, Lee M, Atkinson SN et al. (2009). Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation - results from two randomized controlled studies. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 29(7): 731-741.

4.10 Dimethylfumarat

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

2 

Bewertung

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

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

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

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

In der zweiten zulassungsbegründenden Phase-III-Studie CONFIRM bzw. 109MS302 (Sponsor: Biogen, NCT00451451) wurde, ähnlich der Studie DEFINE, multizentrisch, doppelblind, 1:1:1:1 randomisiert, placebokontrolliert die Wirksamkeit und Sicherheit von DMF 2x bzw. 3x tgl. 240 mg gegenüber Placebo sowie nunmehr in einem zusätzlichen Arm mit aktivem Komparator Glatirameracetat 20 mg tgl. an 1.417 RRMS-Patienten über zwei Jahre geprüft. Primärer Endpunkt war die jährliche Schubrate binnen zwei Jahren, sekundäre Endpunkte Veränderung von T1- bzw. T2-Läsionen im MRT, Anteil Patienten mit Schüben sowie Veränderung des EDSS. Ein- und Ausschlusskriterien ähnelten der Studie DEFINE (ClinicalTrials.gov, 2007a). Zum primären Endpunkt berichten Fox et al. eine jährliche Schubrate von 0,224 unter DMF 2x tgl., 0,198 bei DMF 3x tgl. gegenüber 0,401 unter Placebo, was einer Risikoreduktion von 44 % bzw. 51 % entspricht ($< 0,0001$) (Fox et al., 2012). In CONFIRM konnte die Wirkung von DMF zur Reduktion der „Behinderungsprogression“ weder über „zwölf“ noch „über 24 Wochen“ statistisch signifikant (p -Werte $> 0,05$) nachgewiesen werden, d.h. es sind weitere Langzeitstudien zur Prüfung eines Effektes von DMF auf die Behinderungsprogression notwendig (CDER, 2013a, 2013b).

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

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

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

Im gesamten klinischen Studienprogramm traten unter Placebo zwei und unter DMF fünf Todesfälle auf, welche sich wie folgt erklären: zwei Verkehrsunfälle, ein vollendeter Suizid, aber auch zwei Todesfälle in Folge MS-Progression im DMF-Studienarm (CHMP, 2014b). Nach im Januar 2014 erfolgter Zulassung traten im klinischen Alltag bereits ab April 2014 mehrere Fälle von progressiver multifokaler Leukencephalopathie (PML) in Folge von Infektionen mit dem John Cunningham (JC) Virus auf, mit dessen Wildtyp 50 % bis 60 % der Bevölkerung infiziert sind. Die PML kann tödlich verlaufen und ist differenzialdiagnostisch mittels Serologie und MRT von einem MS-Schub zu unterscheiden, wobei im Vorfeld nicht immer eine Leukopenie auftritt (Balak & Hajdarbegovic, 2016; Nieuwkamp et al., 2015; Rosenkranz et al., 2015; Sweetser et al., 2013; van Oosten et al., 2013). Da ein Gruppeneffekt fumarsäurehaltiger Arzneimittel vermutet wird, wurde seitens des BfArM ein Stufenplanverfahren der Stufe II für die in Deutschland zugelassenen DMF-haltigen Fertigarzneimittel Fumaderm®/Fumaderm initial® und ein *Worksharing-Variation*-Verfahren des *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP auf europäischer Ebene mit dem BfArM als Rapporteur der EMA für Tecfidera® durchgeführt. Die mittels mehrerer Roter-Hand-Briefe kommunizierten Änderungen der Gebrauchs- und Fachinformationen stellen einen Minimalkonsens des CHMP dar. Beachtlicherweise sehen G-BA und „Krankheitsbezogenes Kompetenznetz MS“ (KKNMS) in Ihren Empfehlungen zur qualitätsgesicherten Anwendung abweichend von der Fachinformation noch engmaschigere Labor- (alle 6 anstatt

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

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

Daten zu *Adverse Events* (AE) liegen einerseits aus den Studien zur Zulassung von DMF bei RRMS, andererseits zu den in Deutschland seit 1994 zugelassenen Fertigarzneimitteln Fumaderm®/Fumaderm initial® mit 60 % wirkungsbestimmendem Bestandteil DMF vor, welches *Off-Label* bei MS eingesetzt wurde. Bei Höchstdosierung von Fumaderm® werden täglich 720 mg DMF zugeführt. Es zeigte sich in den Studien aufgrund der Ausschlusskriterien ein mildes AE-Profil mit ca. einem Drittel *Flush* und rund einem Viertel gastrointestinalen Beschwerden (Oberbauchbeschwerden, Übelkeit, Durchfall), welche durch Einnahme von DMF nach der Mahlzeit reduziert werden können. Bei Persistenz ist die Adhärenz einer Dauertherapie beeinträchtigt. Im klinischen Alltag werden diese AE wohl häufiger berichtet (Bereau et al., 2016, 2017; Pugliatti et al., 2016). Andererseits traten unter DMF auch Leuko- und Lymphopenien unterschiedlichen Ausmaßes auf, wobei die Lymphozyten im Mittel 30% unter den Basiswert mit einem Nadir ab Woche 48 absinken.

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



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

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

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

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

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

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

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

Wie bewerten andere?

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

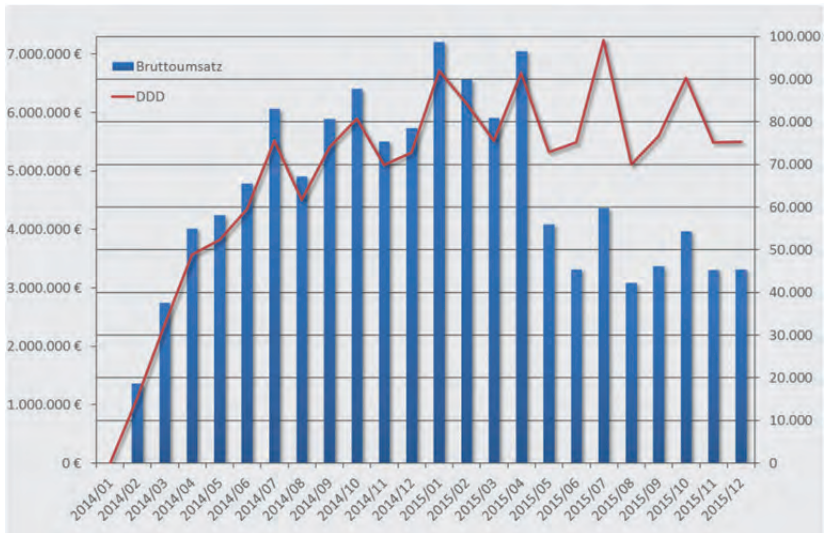
Kosten

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

Ausgewählte Versorgungsanalysen

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

Abbildung 4.3: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Dimethylfumarat nach Monaten (2014 – 2015)



Quellen

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

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

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

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

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

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

AMIS (2017). Fumaderm - biogen Zul.-Nr. 27561.01.00. https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/Documents-display#__DEFANCHOR__, letzter Zugriff: 14.06.2017.

a-t – arznei-telegramm (2013a). Fumarsäureester (Fumaderm) ...progressive multifokale Leukenzephalopathie. a-t 44: 47-48.

a-t – arznei-telegramm (2013b). Fumarsäureester (Fumaderm) bei Psoriasis. a-t 44: 35-36.

- a-t – arznei-telegramm (2014a). Dimethylfumarat (Tecfidera) gegen multiple Sklerose. a-t45: 28-29.
- a-t – arznei-telegramm (2014b). Jetzt doch - frühe Nutzenbewertung von Dimethylfumarat (Tecfidera). a-t 45: 63.
- a-t – arznei-telegramm (2014c). PML jetzt auch unter MS-Mittel Dimethylfumarat (Tecfidera). a-t 45: 112.
- a-t – arznei-telegramm (2015a). Dimethylfumarat (Tecfidera) ... häufigere Blutbildkontrollen angeordnet. a-t 46: 114.
- a-t – arznei-telegramm (2015b). PML unter Fumarsäureestern (Fumaderm, Tecfidera)... auch bei nur mäßiger Lymphopenie. a-t 46: 40.
- a-t – arznei-telegramm (2015c). PML unter Fumarsäureestern (Fumaderm, Tecfidera) ... auch bei nur mäßiger Lymphopenie. a-t 46: 101-102.
- a-t – arznei-telegramm (2016a). Akteneinsicht bestätigt PML unter Dimethylfumarat (TECFIDERA) bei mäßiger Lymphopenie. a-t 47: 49.
- a-t – arznei-telegramm (2016b). Dimethylfumarat (Tecfidera): Erste PML bei nur mäßiger Lymphopenie. a-t 47: 24.
- a-t – arznei-telegramm (2016c). PML unter Dimethylfumarat (T ecfidera) - Behörden mauern. a-t 47: 39-40.
- a-t – arznei-telegramm (2016d). PML unter Dimethylfumarat bei MS ...Tecfidera. a-t 47: 98.
- Balak D, Hajdarbegovic E (2016). More on PML in Patients Treated with Dimethyl Fumarate NEJM 374(3): 294-296.
- Béreau M, Clerc C, Jary A, Lavier A, Chamard L, Magnin E. et al. (2016). Safety of Dimethylfumarate in clinical practice: a regional study. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 30 4.
- Béreau M, Sandoz O, Clerc C, Jary A, Ziegler F, Berger E. et al. (2017). Safety and efficacy of Dimethylfumarate in relapsing remitting multiple sclerosis: a real life regional study. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ncp.12141>, letzter Zugriff: 18.07.2017.
- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2014). Tecfidera (Dimethylfumarat): Erster Fall einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML). <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2014/RI-tecfidera.html>, letzter Zugriff: 23.06.2017.
- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2015a). Dimethylfumarathaltige Arzneimittel (Tecfidera, Fumaderm) und progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML): Abschluss des Worksharing-Variation-Verfahrens. <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2015/RI-dimethylfumarat2.html>, letzter Zugriff: 23.06.2017.
- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2015b). Dimethylfumarathaltige Arzneimittel (Tecfidera, Fumaderm): Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) in Zusammenhang mit der Anwendung dimethylfumarathaltiger Arzneimittel. <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2015/RI-dimethylfumarat.html>, letzter Zugriff: 23.06.2017.
- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2015c). Worksharing-Variation Verfahren des CHMP zu Fumarathaltigen Arzneimitteln (Tecfidera/Fumaderm) und PML. http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/RoutinesitzungPar63AMG/77Sitzung/pkt-3-2-1.pdf?__blob=publicationFile&v=2, letzter Zugriff: 23.06.2017.

- CDER (2013a). Medical review - Tecfidera - dimethylfumarate.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204063Orig1s000MedR.pdf, letzter Zugriff: 09.06.2017.
- CDER (2013b). summary review Tecfidera - dimethylfumarate.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204063Orig1s000SumR.pdf, letzter Zugriff: 09.06.2017.
- CDER (2013c). Tecfidera (dimethyl fumarate) delayed-release capsules, 120 mg and 240 mg.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2013/204063Orig1s000ltr.pdf, letzter Zugriff: 09.06.2017.
- Chen H, Assmann J, Krenz A, Rahman M, Grimm M et al. (2014). Hydroxycarboxylic acid receptor 2 mediates dimethyl fumarate's protective effect in EAE. *The Journal of clinical investigation* 124 (5): 2188-2192.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014a). All authorised presentations.
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/002601/WC500162071.pdf, letzter Zugriff: 30.06.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014b). EPAR.
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002601/WC500162070.pdf, letzter Zugriff: 09.06.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014c). EPAR SMOP.
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002601/WC500162072.pdf, letzter Zugriff: 09.06.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2017). Tecfidera; EPAR-Product Information.
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf, letzter Zugriff: 01.05.2017.
- ClinicalTrials.gov (2007a). CONFIRM.
https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00451451?term=%22Dimethylfumarate%22+AND+%22CONFIRM%22&rank=1&show_locs=Y§=X0123456#all, letzter Zugriff: 01.05.2017.
- ClinicalTrials.gov (2007b). Efficacy and Safety of Oral BG00012 in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (DEFINE).
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00420212?term=%22Dimethylfumarate%22AND%22DEFINE%22&rank=1>, letzter Zugriff: 30.06.2017.
- ClinicalTrials.gov (2009). BG00012 Monotherapy Safety and Efficacy Extension Study in Multiple Sclerosis (MS) (ENDORSE).
https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00835770?term=%22Dimethylfumarate%22+AND+%22ENDORSE%22&rank=1&show_locs=Y, letzter Zugriff: 30.06.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2015). Updated recommendations to minimise the risk of the rare brain infection PML with Tecfidera. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/10/WC500196017.pdf, letzter Zugriff: 23.06.2017.
- Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M et al. (2012). Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis *NEJM*, 367(12): 1087–1097.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014a). Beschluss. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2075/2014-10-16_AM-RL-XII_Dimethylfumarat_2014-05-01-D-100_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014b). Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1046/Informationen%20zur%20zVT%20Dimethylfumarat.pdf>, letzter Zugriff: 08.06.2017.

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014c). Mündliche Anhörung. https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-111/2014-09-08_Wortprotokoll_end_Dimethylfumarat.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014d). Tragende Gründe. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2977/2014-10-16_AM-RL-XII_Dimethylfumarat_2014-05-01-D-100_TrG.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015a). Bekanntmachung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3268/2015-06-23_AM-RL-XII-SN_Dimethylfumarat_2014-05-01-D-100_Aenderung_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015b). Beschluss. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2286/2015-06-23_AM-RL-XII-SN_Dimethylfumarat_2014-05-01-D-100_Aenderung.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015c). Beschluss 2. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2145/2015-01-08_AM-RL-XII_Dimethylfumarat-%C3%84nderung-qgA_2014-05-01-D-100_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015d). Tragende Gründe. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3267/2015-06-23_AM-RL-XII-SN_Dimethylfumarat_2014-05-01-D-100_Aenderung_TrG.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015e). Tragende Gründe 2. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3076/2015-01-08_AM-RL-XII_Dimethylfumarat-%C3%84nderung-qgA_2014-05-01-D-100_TrG.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016a). Beschluss. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2445/2016-01-07_AM-RL-XII_Dimethylfumarat-Aenderung_2014-05-01-D-100_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016b). Tragende Gründe. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3527/2016-01-07_AM-RL-XII_Dimethylfumarat-Aenderung_2014-05-01-D-100_TrG.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016c). Zusammenfassende Dokumentation. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3603/2016-01-07_AM-RL-XII_Dimethylfumarat-Aenderung_2014-05-01-D-100_ZD.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2017.
- Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K et al. (2012). Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *NEJM*, 367(12): 1098–1107.
- Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, Fox RJ, Zhang A, Marantz JL (2016). Sustained Effect of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Newly Diagnosed Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: 6-Year Interim Results From an Extension of the DEFINE and CONFIRM Studies. *Neurol. Ther.*, 5(1): 45-57.
- ICER-Review.org (2017). A look at disease-modifying Therapies. https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/03/CTAF_MS_RAAG_030617.pdf, letzter Zugriff: 23.06.2017.
- KBV – Kassenärztliche Bundesvereinigung (2016). Wirkstoff AKTUELL - Ausgabe 01/2016. www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv-Fertigarzneimittel/Immuntherapeutika-MS.pdf, letzter Zugriff: 24.06.2017.
- KKNMS (2015). PML unter Dimethylfumarat. www.kompetenznetz-multipler-sklerose.de/wp-content/uploads/2010/05/kknms-dmsg_ptx_stellungnahme%20dmfpm1_20151214_frei.pdf, letzter Zugriff: 14.06.2017.
- Lauer-Fischer (2017). WEBAPO InfoSystem. <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, letzter Zugriff: 13.06.2017.
- Lauktien, G (2015). Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II. http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewerf/a-f/fumaderm_anhoerung.pdf?__blob=publicationFile&v=1, letzter Zugriff: 22.06.2017.

- Nieuwkamp DJ (2015). PML in Patients Treated with Dimethyl Fumarate NEJM, 373(6): 582-584.
- Pugliatti M, Vettorazzi C, Della Coletta E, Caniatti LM, Baldi E, Rossi S et al. (2016). Diet composition and dimethylfumarate (DMF) side effects in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients: A pilot study In Multiple Sclerosis. Conference: 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis,ECTRIMS 2016.
- Rosenkranz T, Novas M, Terborg C (2015). PML in a Patient with Lymphocytopenia Treated with Dimethyl Fumarate NEJM, 372(15): 1476–1478.
- Seidner M (2016). Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value. https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/08/ICER_Draft_MS_Report_112216.pdf, letzter Zugriff: 23.06.2017.
- Stahl J (2014). Klinikum leistet per Zufall Pionierarbeit für MS-Medikament. Der Westen. <https://www.derwesten.de/staedte/bochum/klinikum-leistet-per-zufall-pionierarbeit-fuer-ms-medikament-id9747301.html>, letzter Zugriff: 18.07.2017.
- Sweetser MT, Dawson KT, Bozic C (2013). Manufacturer’s Response to Case Reports of PML.NEJM 368(17): 1659-1661.
- van Oosten BW, Killestein J, Barkhof F, Polman CH, Wattjes MP (2013). PML in a Patient Treated with Dimethyl Fumarate from a Compounding Pharmacy NEJM 368(17): 1658-1659.
- Viegner U (2014). Fumarsäure - Psoriasismittel senkt MS-Schubrate. <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=43648>, letzter Zugriff: 13.06.2017.
- Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D (2015). Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011076.pub2/pdf>, letzter Zugriff: 15.06.2017.

4.11 Dolutegravir

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

Bewertung

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




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

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

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

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

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

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

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
B	–	–	Possibly helpful	Analogpräparat

Kosten

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

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

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Die Verordnungszahlen für den Integrasehemmstoff Dolutegravir im Präparat Tivicay® sind seit seiner Markteinführung kontinuierlich angestiegen. Bereits nach einem halben Jahr nach Markteinführung lag der Verbrauch bei mehr als 25.000 DDD pro Monat. Im Juli 2014 wurden bereits fast 27.500 DDD verordnet, die zusammen mehr als 800.000 Euro aufweisen (Abbildung 4.4), die Verordnungen von über 30.000 DDD im Oktober 2015 entsprachen nur noch einem Umsatz von rund 730.000 Euro.

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

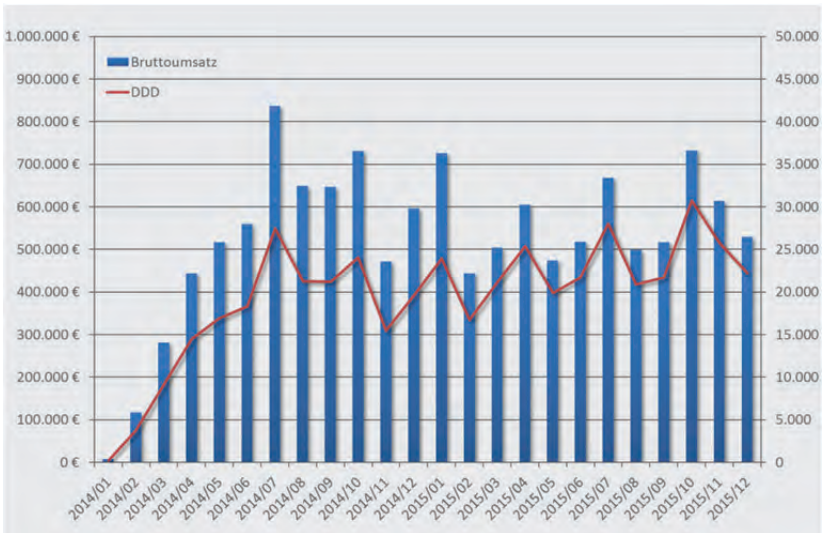
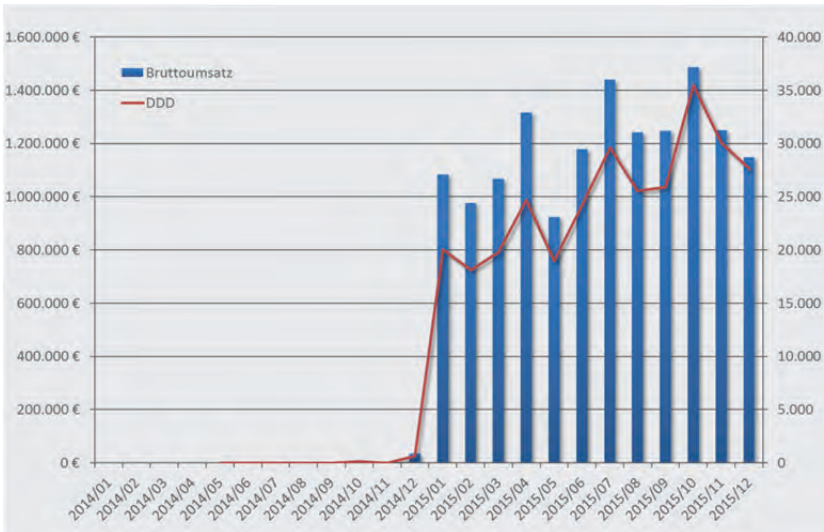


Abbildung 4.5: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Triumeq® nach Monaten (2014 – 2015)



Triumeq® (Abbildung 4.5) wurde im September 2014 eingeführt, erreichte aber erst im Januar 2015 sprunghaft ein hohes Verordnungsniveau von 20.000 DDD. Die meisten Verordnungen hatte Triumeq® im Oktober 2015 mit rund 35.500 DDD. Diese führten zu Bruttoumsätzen von knapp 1,5 Mio. Euro.

Quellen

- Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF et al. (2013). Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV. Week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 382(9893): 700-708.
- EMA – European Medicines Agency (2017). Tivicay. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002753/WC500171906.pdf, letzter Zugriff: 30.05.2017.
- Fachinformation Tivicay® (2017). Fachinformation Tivicay® 10/25/50mg Filmtabletten. Stand der Information: Februar 2017.
- Fachinformation Triumeq® (2017). Fachinformation Triumeq® 50/600/300mg Filmtabletten. Stand der Information: Januar 2017.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2015*. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dolutegravir. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2044/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 07.02.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2209/2015-03-19_AM-RL-XII_Dolutegravir-Kombi_2014-10-01-D-131_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 07.02.2017.
- IQWiG – Institut für Qualität Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2014). IQWiG-Berichte Nr. 221 Dolutegravir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung A14-08. Version 1.0. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-455/2014-05-13_Nutzenbewertung%20IQWiG_Dolutegravir.pdf, letzter Zugriff: 07.02.2017.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2014). Neue Arzneistoffe: Dolutegravir|Tivicay® |83|2014 . <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/?id=51230>, letzter Zugriff: 02.06. 2017.
- Prescrire International (2014). Dolutegravir. The third integrase inhibitor: one more option. *Prescrire Int* 23(154): 262-263.
- Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F et al. (2013). Dolutegravir plus Abacavir–Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection. *NEJM* 369(19): 1807-1818.

4.12 Elosulfase alfa

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

Bewertung

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

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

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

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

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

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

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

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

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

Ausgewählte Versorgungsanalysen

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

Quellen

- EMA – European Medicines Agency (2014). European Public Assessment Report Vimizim.
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002779/WC500169242.pdf, letzter Zugriff: 30.03.2017.
- Fachinformation Vimizim® (2016). Fachinformation Vimizim®. Stand der Information: März 2016.
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002779/WC500169239.pdf, letzter Zugriff: 30.03.2017.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2015. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elosulfase alfa. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/120/>, letzter Zugriff: 30.03.2017.
- Harmatz PR, Mengel E, Geberhiwot T, Muschol N, Hendriksz CJ, Burton BK et al. (2017). Impact of elosulfase alfa in patients with morquio A syndrome who have limited ambulation: An open-label, phase 2 study. *American Journal of Medical Genetics Part A* 173(2): 375-383.
- Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR, Harmatz P, Hughes D, Jones SA et al. (2014). Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 37(6): 979-90.
- Hendriksz CJ, Parini R, AlSayed MD, Raiman J, Giugliani R, Solano Villarreal ML et al. (2016). Long-term endurance and safety of elosulfase alfa enzyme replacement therapy in patients with Morquio A syndrome. *Molecular Genetics and Metabolism*, 119(1–2): 131-143.
- Jones, SA, Bialer M, Parini R, Martin K, Wang H, Yang K et al. (2015). Safety and clinical activity of elosulfase alfa in pediatric patients with Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA) less than 5 y. *Pediatric Research* 78(6): 717-722.
- Prescrire International (2016). New drugs, new indications in 2015: little progress, and threats to access to quality healthcare for all. *Prescrire Int* 25: 136-139.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Arzneistoffe: Elosulfase alfa|Vimizim®|40|2014. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=53126, letzter Zugriff: 18.04.2017.

4.13 Empagliflozin

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

Bewertung






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

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

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

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

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

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

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten der Monotherapien

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

Kosten der Kombinationstherapien

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
Zu bewertendes Arzneimittel (AM)			
Empagliflozin ± Metformin (MET)	1x tgl.	365	
	2 – 3x tgl.	365	735,11 – 801,26 €
Vergleichstherapie			
Glibenclamid + MET oder Glimepirid + MET	1 – 2x tgl. + MET s.o.	365	47,79 – 187,55 €
	1x tgl. + MET s.o.	365	66,04 – 233,32 €
Zu bewertendes AM			
Empagliflozin + Glibenclamid oder Glimepirid	1x tgl.	365	
	1 – 2x tgl.	365	716,76 -790,37 €
	1x tgl.	365	735,01 – 836,14 €
Vergleichstherapie			
Glibenclamid + MET oder Glimepirid + MET	1 – 2x tgl. + MET s.o.	365	47,79 – 187,55 €
	1x tgl. + MET s.o.	365	66,04 – 233,32 €
Zu bewertendes AM			
Empagliflozin + Glibenclamid + MET oder Glimepirid + MET	1x tgl.	365	
	1 – 2x tgl.	365	749,84 – 889,59 €
	1x tgl.	365	768,09 – 935,36 €
Vergleichstherapie			
Humaninsulin (NPH-Ins.)* ± MET oder Konventionelle Insulintherapie	1 – 2x tgl.	365	
	2 – 3x tgl.	365	425,70 – 884,47 €* 392,62 – 785,25 €* 392,62 – 785,25 €*
	1 – 2x tgl.	365	
Zu bewertendes AM			
Empagliflozin + Humaninsulin (NPH-Ins.)* ± MET	1x tgl.	365	
	1 – 2x tgl.	365	1.094,66 – 1.487,29 €
	2 – 3x tgl.	365	1.127,74 – 1.586,51 €
Vergleichstherapie			
Humaninsulin (NPH-Ins.)* ± Metformin oder Konventionelle Insulintherapie	1 – 2x tgl.	365	
	2 – 3x tgl.	365	425,70 – 884,47 € 392,62 – 785,25 €
	1 – 2x tgl.	365	

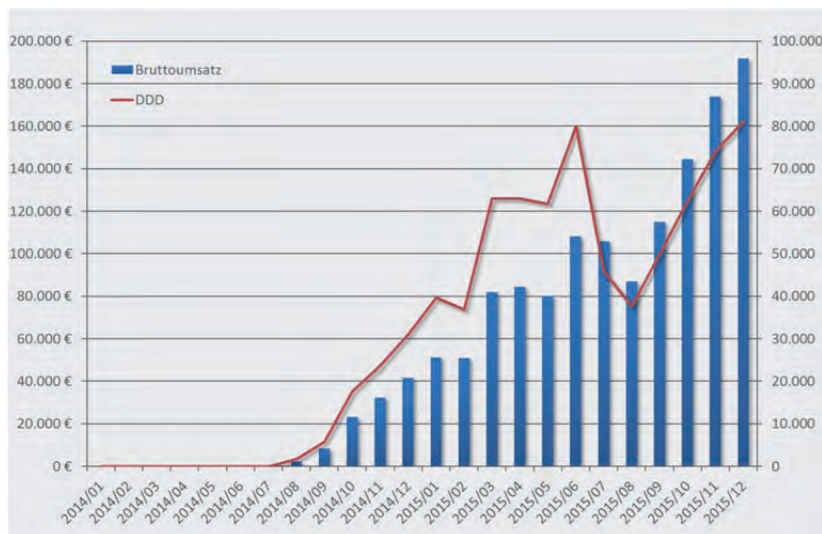
*Angaben exkl. zusätzliche GKV-Leistungen für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Einmalnadeln

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Seit Markteinführung im August 2014 stiegen die Bruttoumsätze des SGLT-2-Inhibitors Empagliflozin stetig an und verfünffachten sich nahezu von Dezember 2014 bis Dezember 2015 (Abbildung 4.6). Mit der Veröffentlichung des G-BA-Beschlusses vom Februar 2015, der keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) feststellte, geht zunächst eine Stagnation der Umsätze einher. Im März 2015 erfolgte nach Aufnahme des Wirkstoffs in die Packungsgrößenverordnung (DIMDI, 2015) eine Aktualisierung der im Markt befindlichen Packungsgrößen, sodass nun auch eine den Erfordernissen der Dauertherapie entsprechende normierte Packungsgröße N3 verfügbar war. Daraus ergibt sich ein Einfluss auf das Ordnungsverhalten, sodass DDD und Bruttoumsätze tendenziell steigen. Ab Juli 2015 sinken beide Parameter und erreichen jeweils im August das

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

Abbildung 4.6: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Empagliflozin nach Monaten (2014 – 2015)



Quellen

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

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

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

BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2016). Informationsbrief zu SGLT2-Inhibitoren: Aktualisierte Hinweise zum Risiko einer diabetischen Ketoazidose. Stand der Information: März 2016. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI_rhb/2016/info-sgl2.pdf?__blob=publicationFile&v=2, letzter Zugriff: 26.04.2017.

Bojunga J, Schömerich J (2015). SGLT2-Inhibitoren. Arzneimitteltherapie 33: 137-145.

EMA – European Medicines Agency (2015). European Medicines Agency, Committee for Medical Products for Human Use (CHMP): International Nonproprietary Use (INN)-empagliflozin/metformin. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003770/WC500188002.pdf, letzter Zugriff: 22.02.2017.

- EMA – European Medicines Agency (2017). European Medicines Agency, Committee for Medical Products for Human Use (CHMP): SGLT2 inhibitors (previously canagliflozin) Article-20 procedure - SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information. Stand der Information: Februar 2017. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_Canagliflozin_20/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500222187.pdf, letzter Zugriff: 02.05.2017.
- Fachinformation Jardiance® (2017). Fachinformation Jardiance®. Stand der Information: Januar 2017. www.fachinfo.de/suche/fi/021054, letzter Zugriff: 20.07.2017.
- Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF (2010). Dapagliflozin Monotherapy in Type 2 Diabetic Patients With Inadequate Glycemic Control by Diet and Exercise: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 33(10): 2217-2224.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2015*. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung des Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 36a SGB V – Empagliflozin. Stand der Informationen: 5. Februar 2015, https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3100/2015-02-05_AM-RL-XII_Empagliflozin_2014-08-15-D-123_TrG.pdf, letzter Zugriff: 20.07.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung des Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 36a SGB V – Empagliflozin/Metformin. Stand der Informationen: September 2016. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3956/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_Metformin_D-215_TrG.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.
- Idris I, Donnelly R (2009). Sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 11: 79-88.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016). Empagliflozin - Dossierbewertung A16-12, https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1377/2016-05-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.
- Prescrire International (2016). New Products Empagliflozin (Jardiance®). *Prescrire Int* 25 (172): 145.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). *Arzneistoffe* Empagliflozin | Jardiance®. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=54053, letzter Zugriff: 20.07.2017.
- Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC (2014). Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes. A 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2 (9): 691-700.
- Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim G, Woerle, Hans J, Broedl UC (2013). Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes. A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 1 (3): 208-219.
- Stenlöf K, Cefalu WT, Kim K-A, Joda, E, Alba M, Edwards R et al. (2014). Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M study. *Current Medical Research and Opinion* 30(2): 163-175.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. (2015). Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *NEJM* 373 (22): 2117-2128.

4.14 Ibrutinib

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

Bewertung

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

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

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

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




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

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

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

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

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

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

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

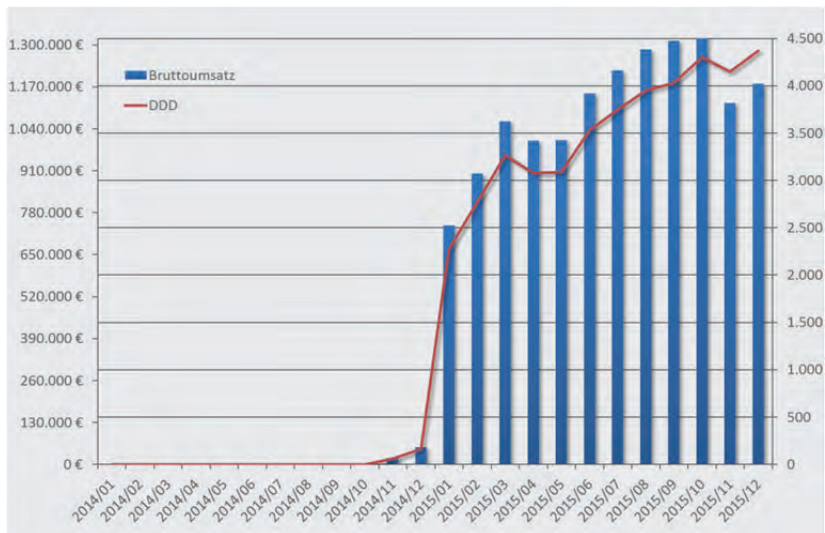
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Ibrutinib			
CLL	1x tgl. 420 mg	365	81.695,67 €
MCL	1x tgl. 560 mg	365	108.927,56 €
MW	1x tgl. 420 mg	365	81.695,67 €

Preise excl. Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen

Versorgungsanalysen

Innerhalb von drei Monaten steigt die Anzahl der verordneten DDD sprunghaft auf 2.271 an. Diese Entwicklung reflektiert den Stellenwert des *Orphan*-Arzneimittels für Patienten, denen nun eine spezifische Therapie zur Verfügung steht. Für den Verlauf der zweiten Jahreshälfte 2015 zeigt Abb. 4.7 einen stetigen Anstieg der DDD der zum Jahresende mit 4.371 den Maximalwert erreicht. In diesen Zeitraum fällt auch die im Juli bestätigte Indikationserweiterung, die nun mit der Behandlung von Morbus Waldenström ein weiteres Patientenkollektiv erfasst. Die Abgabepreise des pU blieben während des dargestellten Beobachtungszeitraums konstant. Seit November 2015 sind Importpräparate mit ca. 17 % günstigerem Abgabepreis verfügbar (Lauer-Fischer, 2015). In der Folge sinken die Bruttoumsätze von 1,38 Mio. im Oktober 2015 auf 1,12 Mio. im Folgemonat.

Abbildung 4.7: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Ibrutinib je Monat (2014 – 2015)



Quellen

Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA et al. (2013). Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *NEJM* 369(1): 32-42.

Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM et al. (2014). Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *NEJM* 371(3): 213-223.

Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan, F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, Hallek M et al. (2016). Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 17(2): 200-211.

EMA – European Medicines Agency (2014). Summary of product characteristics. Stand der Information: Oktober 2016. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf, letzter Zugriff: 28.02.2017.


EMA – European Medicines Agency (2016). Assessment report. Imbruvica. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003791/WC500191947.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.

Fachinformation Imbruvica® (2016). Fachinformation Imbruvica®. Stand der Information: August 2016.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib. Stand der Information: April 2015. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4102/2016-12-15_AM-RL-XII_ibrutinib_nAWG_D-249_TrG.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.

- Kapoor P, Ansell SM, Fonseca R, Chanan-Khan A, Kyle RA, Kumar SK et al. (2017). Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines 2016. *JAMA oncology*.
- Lauer-Fischer (2015). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online, Stand der Information: November 2015. <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/lauer-taxe/webapo-infosystem/>, letzter Zugriff: 31.03.2017.
- Lee CS, Rattu MA, Kim SS (2016). A review of a novel, Bruton's tyrosine kinase inhibitor, ibrutinib. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 22(1): 92-104.
- Prescrire International (2016). Ibrutinib - Relapsed chronic lymphocytic leukaemia and mantle cell lymphoma: uncertain impact on survival. *Prescrire int* 25(170): 89-92.
- PZ – Pharmazeutischen Zeitung online (2017). Neue Arzneimittel, Ibrutinib. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=55374, letzter Zugriff: 01.08.2017.
- Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R et al. (2015). Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *NEJM* 372(15): 1430-1440.
- Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS et al. (2013). Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *NEJM* 369(6): 507-516.

4.15 Idelalisib

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

Bewertung

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

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

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

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

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

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

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

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

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




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

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

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

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

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

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

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire	PZ
A	Umstrittenes Therapieprinzip	Aussagekraft der Zulassungsstudien begrenzt; Daten aus weiteren (laufenden) Studien erforderlich	Use should be limited to clinical trials	Schrittinnovation

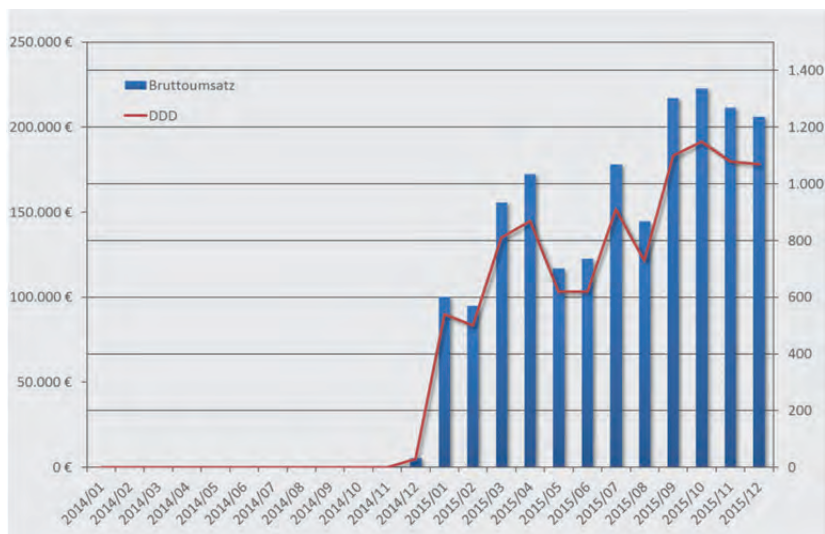
Kosten

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

Versorgungsanalysen

Kurz nach der Markteinführung im Oktober 2014 stiegen die Verordnungen des oralen Tyrosinkinase-Inhibitors Idelalisib schnell an und pendelten sich im vierten Quartal 2015 bei monatlich ca. 1.100 DDDs mit einem Umsatz von über 200.000 Euro (Abbildung 4.8) ein.

Abbildung 4.8: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Idelalisib nach Monaten (2014 – 2015)



Quellen

AMB – Der Arzneimittelbrief (2015). Neues onkologisches Arzneimittel: Idelalisib (Zydelig®). <https://www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?J=2015&S=02>, letzter Zugriff: 06.04.2017.

EMA – European Medicines Agency (2016). European Medicines Agency - Find medicine - Zydelig. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003843/human_med_001803.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 22.12.2016.

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

Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P et al. (2014). Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *NEJM* 370(11): 997-1007.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib - Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/142/>, letzter Zugriff: 22.12.2016

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (Neubewertung nach Fristablauf) - Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/226/>, letzter Zugriff: 22.12.2016.

Fachinformation Zydelig® (2016). Fachinformation Zydelig. <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020354>, letzter Zugriff: 22.12.2016

Gilead Sciences GmbH (2016). Rote-Hand-Brief zu Zydelig®. <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2016/index.html>, letzter Zugriff: 22.12.2016.


Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ et al. (2014). PI3K δ Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. *NEJM* 370(11): 1008-1018.

Jones JA, Wach M, Robak T, Brown J, Menter A, Vandenberghe E et al. (2015). Results of a phase III randomized, controlled study evaluating the efficacy and safety of idelalisib (IDELA) in combination with ofatumumab (OFA) for previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL). ASCO Annual Meeting 2015 (Abstract). *Journal of Clinical Oncology* 33:15_suppl: 7023-7023.

Prescrire (2016). Idelasib: death from infections. *Prescrire Int* 25 (175): 243.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Arzneistoffe. Idelalisib | Zydelig®. www.pharmazeutische-zeitung.de/?id=54982, letzter Zugriff: 20.07.2017.atd (2017). Bewertung: Idelalisib. , letzter Zugriff: 31.07.2017.

4.16 Ledipasvir + Sofosbuvir

Handelsname: Harvoni®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Chronische Hepatitis C	GILEAD Sciences GmbH
ATC-Code: J05AX65	Markteinführung: Dezember 2014
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 1 Standarddosis 

Bewertung

Das direkt antiviral wirkende Ledipasvir steht nur mit Sofosbuvir als Fixkombination zweier Wirkprinzipien für die Behandlung der chronischen Hepatitis C (HC) zur Verfügung (Handelsname: Harvoni®). Es vereinigt den pangentypischen NS5B-Polymeraseinhibitor Sofosbuvir mit dem NS5A-Hemmstoff Ledipasvir. Beide Wirkstoffe sind potent antiviral wirksam und gut verträglich. Während sich aber gegen Sofosbuvir vergleichsweise selten Resistenzen ausbilden, liegt die Resistenzschwelle bei NS5A-Inhibitoren wie Ledipasvir oder dem wenige Monate zuvor als erster Vertreter dieser Wirkstoffgruppe zugelassenen Daclatasvir niedrig. Diese Wirkstoffe dürfen daher auch nicht als Monotherapeutika zum Einsatz kommen. Die feste Kombination kann laut Zulassung angewendet werden bei HC-Virus (HCV)-Infektionen Genotyp (GT) 1, 3, 4, 5 und 6. Die feste Kombination, bestehend aus 90 mg Ledipasvir und 400 mg Sofosbuvir, wird nur einmal täglich verabreicht, was sich positiv auf die Therapietreue auswirken kann (Fachinformation Harvoni®, 2016).




Die verfügbare Evidenz aus kontrollierten klinischen Studien lässt einen deutlichen Zusatznutzen der kombinierten Anwendung zweier direkt antiviral wirkender Mittel im Vergleich zu einer Peginterferon-basierenden Therapie erkennen, wenn Patienten mit chronischer HC-GT 1 behandelt werden (Prescrire, 2016; Ahmed et al., 2016). Unabhängig von der Ausprägung der Lebererkrankung (mit/ohne Zirrhose), den Polymorphismen beim Patientenkollektiv (IL28b-Genotyp) sowie einem vorangehenden Therapieversagen führte die Zweierkombination in den zulassungsrelevanten und allesamt herstellergesponserten Studien zu hohen Erfolgsraten (ION-1, Afdahl et al., 2014a; ION-2, Afdahl et al., 2014b; ION-3, Kowdley et al., 2014c; LONESTAR, Lawitz et al., 2014). Die als primärer Endpunkt definierte dauerhafte virologische Ansprechraten lag jeweils zwischen 94 und 99 %. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben. Hohe virologische Ansprechraten scheinen öffentlich geförderten Studien zufolge auch bei Patienten mit HIV-Coinfektion gegeben (ERADICATE, Osinusi et al., 2015; ION-4, Naggie et al., 2015). Bei HCV-GT-4-Infizierten wird das dauerhaft virologische Ansprechen von Ledipasvir + Sofosbuvir und von Peginterferon + Ribavirin als äquivalent angesehen. Lediglich die kürzere Behandlungszeit unter Ledipasvir und

Sofosbuvir lassen geringere Raten unerwünschter Arzneimittelereignisse (UAE) erwarten (SYNERGY, Kohli et al., 2015). Der therapeutische Stellenwert von Ledipasvir + Sofosbuvir bei der Behandlung von GT 3, 5 und 6 ist zum derzeitigen Zeitpunkt aufgrund unzureichender bzw. methodisch zweifelhafter Untersuchungsergebnisse nicht abschließend zu bestimmen. Für die Behandlung von HCV-GT 2 ist die Fixkombination nicht vorgesehen.

Untersuchungen legen nahe, dass durch die Behandlung mit direkt antiviral wirkenden Mitteln eine bereits vorliegende Hepatitis-B-Erkrankung re-aktiviert werden kann. Bei Koinfektion hemmt das Hepatitis-C-Virus (HCV) die Replikation von Hepatitis-B-Viren. Unter spezifischer antiviraler Hepatitis-C-Behandlung entfällt diese Hemmfunktion. Seit Ende 2016 fordert daher die europäische Zulassungsbehörde vor einer HCV-Behandlung ein Screening auf Hepatitis-B-Koinfektion (BfArM, 2015; FDA, 2015).

Da in keiner der im Bewertungsverfahren vorgelegten Studien die geforderte zweckmäßige Vergleichstherapie untersucht wurde, musste der G-BA bei der frühen Nutzenbewertung auf historische Vergleiche der kombinierten Anwendung von Ledipasvir und Sofosbuvir gegenüber der Duotherapie, bestehend aus Peginterferon + Ribavirin, bzw. der Tripeltherapie, bestehend aus Peginterferon + Ribavirin + (Boceprevir oder Telaprevir) zurückgreifen (G-BA, 2015). Aus diesen leitet der G-BA für therapienaive wie auch für therapieerfahrene HC-Patienten mit GT 1 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose im Hinblick auf das virologische Ansprechen einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ab. Da die Behandlungsdauer deutlich kürzer ist als bei der Tripeltherapie, wird für die Fixkombination auch im Hinblick auf therapiebedingte Nebenwirkungen ein Vorteil gesehen. Für HC-Patienten mit GT 1 sowie HIV-Coinfektion wird gegenüber der Peginterferon-gestützten Vergleichstherapie ein **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** erkannt, der allerdings **nicht quantifizierbar ist**. Dieses Urteil wird auch für die Gabe von Ledipasvir + Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin im Vergleich zur *Best-Supportive-Care* (BSC) bei HC-Patienten mit GT 1 und dekomensierter Zirrhose gefällt. Bei HCV-GT-4-Infektionen wird für Ledipasvir + Sofosbuvir ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber einer Peginterferon-basierten Vergleichstherapie anerkannt, da mit der verkürzten Anwendungsdauer auch geringere Nebenwirkungsraten erwartet werden.

So ergibt sich in der Gesamtschau der (Zusatz-)Nutzenbewertung eine "gelbe Ampel". Würde Harvoni® ausschließlich für den Einsatz bei Patienten mit Genotyp 1 ohne oder mit kompensierter Zirrhose bewertet, wäre eine "grüne Ampel" in der Kategorie (Zusatz-)Nutzen zu vergeben.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Erste Fixkombination zweier direkt antiviral wirkender Mittel	 Zusatznutzen in Bezug auf dauerhaftes virologisches Ansprechen und Verträglichkeit bei HCV Genotyp 1	 teurer im Vergleich zum bis dahin üblichen PEG-basierten Regime

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	Mittel der Wahl bei chronischer HCV-Genotyp 1 ohne oder mit kompensierter Leberzirrhose	einfache, wirksame und offensichtlich gut verträgliche Therapie, extrem teuer	Offers an advantage in HCV-1-infection Judgement reserved HCV 3/4	Schrittinnovation

Kosten Kombinationstherapie

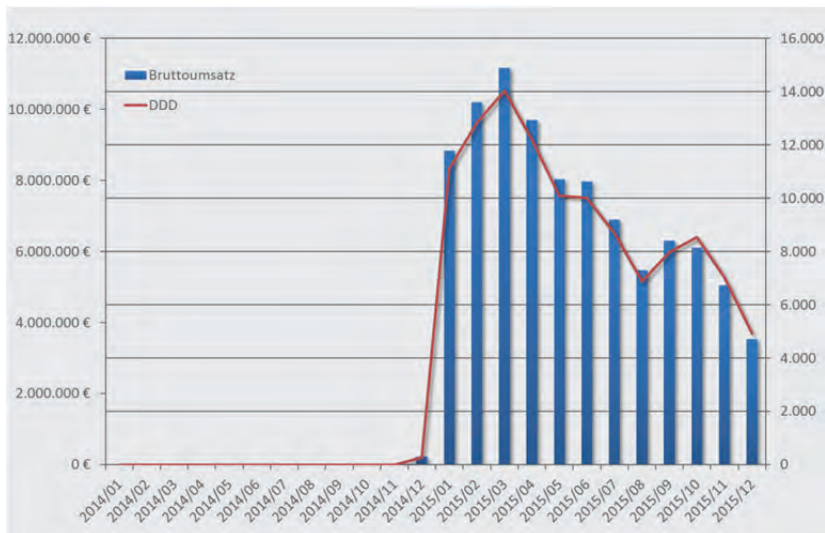
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Tagestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Ledipasvir/Sofosbuvir	1x tgl.	56 – 168 Tage	630,94 €
In Kombination mit:			
Sofosbuvir	1x tgl.	84 – 168 Tage	600,31 €
Boceprevir	3x tgl. 800 mg	196 – 336 Tage	112,36 €
Telaprevir	3x tgl. 750 mg	84 – 336 Tage	334,27 €
Ribavirin	1x 400 mg + 1x 600 mg	168 – 336 Tage	29,89 €
Peginterferon (L03AB11)	1x wöchentlich	24 – 48 Tage oder Wochen	280,19 €
Peginterferon (L03AB10)	1x wöchentlich	24 – 48 Tage oder Wochen	254,31 €

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

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Harvoni® ist ein hochpreisiges Arzneimittel. Direkt nach der Markteinführung lagen die monatlichen Kosten bei einem Spitzenwert von 10 Mio. Euro. In der zweiten Jahreshälfte sanken die Kosten parallel zu den Verordnungen um knapp 50 %.

Abbildung 4.9: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Ledipasvir + Sofosbuvir nach Monaten (2014 – 2015)




Quellen

- Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M et al. (2014a). Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.*; 370(20): 1889-98.
- Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E et al. (2014b). Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.*; 370(16): 1483-93.
- Ahmed H, Elgebal A, Abushouk AI, Hammad AM, Attia A, Negida A (2016). Safety and efficacy of sofosbuvir plus ledipasvir with and without ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection: a systematic review and meta-analysis. *Antivir Ther.* doi: 10.3851/IMP3083. [Epub ahead of print].
- AMB – Der Arzneimittelbrief (2014). Hepatitis C: Ledipasvir plus Sofosbuvir in einer Tablette täglich - eine Phase-III-Studie. *AMB* 48, 61a.
- atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2017). Bewertung: Sofosbuvir + Ledipasvir. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Sofosbuvir%20XXXXX%20Ledipasvir&ord=uaw> letzter Zugriff: 10.05.2017.
- BfArM - Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2015). Sofosbuvir: Herzrhythmusstörungen als mögliche Wechselwirkung mit anderen direkt wirksamen antiviralen Arzneimitteln (DAA) in der Behandlung der Hepatitis C in Kombination mit Arzneimitteln, die eine Bradykardie verursachen können (z.B. Amiodaron). Stand der Information: März 2015. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2015/RI-sofosbuvir.html>, letzter Zugriff: 10.02.2017.
- FDA – Food and Drug Administration (2015). Drug Safety Communication: FDA warns of serious slowing of the heart rate when antiarrhythmic drug amiodarone is used with hepatitis C treatments containing sofosbuvir (Harvoni) or Sovaldi in combination with another Direct Acting Antiviral drug. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm439484.htm>, letzter Zugriff: 23.03.2017.

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ledipasvir/Sofosbuvir <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/150/>, letzter Zugriff 09.02.2017.
- Fachinformation Harvoni® (2016). 90 mg/400 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2016.
- Kohli A, Osinusi A, Sims Z, Nelson A, Meissner EG, Barrett LL et al. (2015). Virological response after 6 week triple-drug regimens for hepatitis C: a proof-of-concept phase 2A cohort study. *Lancet* 385(9973): 1107-1113.
- Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E et al. (2014). Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *NEJM*370(20): 1879-1888.
- Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H et al. (2014). Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR) : an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 383(9916): 515-523.
- Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ et al. (2015). Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *NEJM* 373(8): 705-713.
- Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, Nelson A et al. (2015). Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. *JAMA* 313(12): 1232-1239.
- Prescrire International (2015). Ledipasvir + sofosbuvir (Harvoni). A therapeutic advance in genotype 1 hepatitis C virus infection, despite uncertainties. *Prescrire Int* 24(166): 285-289.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung (2015). Pharmazeutische Zeitung online. Ledipasvir. <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=55827>, letzter Zugriff: 10.05.2017.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2015*. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.

4.17 Macitentan

Handelsname: Opsumit®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Pulmonal arterielle Hypertonie	Actelion
WHO-Funktionsklasse II bis III	
ATC-Code: C02KX04	Markteinführung: Februar 2014
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 10 mg O, ▼ 

Bewertung

Es handelt sich bei Macitentan (Handelsname: Opsumit®) um den nunmehr vierten Endothelinrezeptorantagonisten (ERA), welcher aus dem Wirkstoff Bosentan entwickelt wurde. Ambrisentan ist eine weitere Therapiealternative, Sitaxentan hingegen wurde im Dezember 2010 in Folge letaler Hepatotoxizität außer Handel genommen (Luria, 2011; Schwabe & Paffrath, 2015). Macitentan blockiert als dualer ERA die beiden Endothelinrezeptoren (ER), dies führt zu einer Vasodilatation der pulmonalen Arterien (CHMP, 2013a; Fachinformation Opsumit®, 2017). Macitentan wurde im Dezember 2013 von der europäischen Kommission (*European Commission*, EC) zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit Funktionsklassen (*Functional Classes*, WHO-FC) II und III als Mono- oder in Kombinationstherapie zugelassen (CHMP, 2013b; Fachinformation Opsumit®, 2017). Das Anwendungsgebiet beinhaltet Patienten mit sowohl idiopathischer und hereditärer PAH als auch PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen oder korrigierten, einfachen angeborenen Herzfehlern (Fachinformation Opsumit®, 2017). Da es sich bei der PAH um eine seltene Erkrankung handelt, erfolgte bereits im Jahr 2011 die Zuerkennung der sogenannten *Orphan*-Arzneimittel-Status, obgleich weitere ERA verfügbar sind (COMP, 2011).

Macitentan wird als Filmtabletten mit 10 mg einmal täglich zur gleichen Uhrzeit mit oder ohne Mahlzeit eingenommen. Im klinischen Alltag sind die vorwiegende Metabolisierung über Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 (CYP3A4), die hohe Plasmaeiweißbindung sowie die Teratogenität im Tierversuch von Macitentan zu beachten (Fachinformation Opsumit®, 2017).

Die Zulassung von Macitentan basiert auf der Phase-III-Studie SERAPHIN (Sponsor: Actelion, NCT00660179; AC-055-302), welche doppelblind, 1:1:1 randomisiert, placebokontrolliert die Effekte von 3 oder 10 mg Macitentan einmal täglich gegenüber Placebo auf die Mortalität und Morbidität von PAH-Patienten prüfte. Es ist der erste RCT mit „harten Endpunkten“ zu einem ERA. Eingeschlossen werden konnten PAH-Patienten mit unter anderem WHO-FC II, III oder IV ab dem zwölften Lebensjahr und einer Sechszwanzigstrecke (*Six-Minute-Walk-Distance*, 6MWD) ≥ 50 m sowie durch Katheteruntersuchung des rechten Herzens gesicherter Diagnose

PAH. Es handelte sich um therapienaive und bereits in Therapie befindliche PAH-Patienten mit stabiler Einstellung einer Pharmakotherapie. Erlaubt waren Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-I, vorwiegend Sildenafil >60 % in allen Studien-Armen), orale oder inhalierbare Prostanoiden, Kalziumkanalblocker oder L-Arginin. Eine Antikoagulantientherapie erhielten >50% der Patienten. Nicht zulässig war eine Pharmakotherapie mit anderen ERA oder die Gabe von anderen Prostanoiden, spezifischen Immunsuppressiva oder Gabe von CYP3A-Induktoren (CHMP, 2013a; ClinicalTrials.gov, 2008a). 28 Tage nach eingehendem Screening wurden 742 Patienten mit PAH in weltweit 158 Zentren in 39 Ländern randomisiert und bis zu 21 (Placebo-Arm) bzw. bis zu 25 Monate (Macitentan 10 mg) behandelt (Pulido et al., 2013). Als primärer Endpunkt wurde die Zeit bis zum Eintreten eines kombinierten Morbiditäts- und Mortalitätsendpunktes definiert: Tod, atriale Septotomie, Lungentransplantation, Beginn einer intravenösen oder subkutanen Prostanoidbehandlung oder Verschlechterung der PAH. Als sekundäre Endpunkte wurde die Änderung diverser Parameter erhoben wie 6MWD, WHO-FC, Hospitalisierung, Borg-Dyspnoe-Index (BDI) oder Lebensqualität (SF-36) (ClinicalTrials.gov, 2008a). Patienten konnten bei Verschlechterung der PAH nach Entblindung der Studienmedikation an der offenen Langzeitstudie SERAPHIN-OL (NCT00667823) mit 10 mg Macitentan einmal täglich teilnehmen, deren Ergebnisse ab Dezember 2018 erwartet werden (ClinicalTrials.gov, 2008b). Der primäre, kombinierte Mortalitäts-/Morbiditätsendpunkt trat bei 46,4 % der Placebogruppe, bei 38,0 % im Arm mit 3 mg sowie bei 31,4 % im Arm mit 10 mg Macitentan ein.

Analysiert man die Einzelkomponenten, so fällt auf, dass die Verschlechterung der PAH diesen Endpunkt maßgeblich prägt, wobei dies bei 37,2 % (93 Patienten) unter Placebo, 28,8 % (72 Patienten) mit 3 mg bzw. 24,4 % (59 Patienten) mit 10 mg Macitentan der Fall war (CDER, 2013; Pulido et al., 2013). In diesem Kontext ist weiterhin zu beachten, dass aufgrund des Studiendesigns 95 PAH-Patienten, die an einer progredient letalen Erkrankung leiden, in der Placebogruppe keine Basistherapie der PAH erhielten. Dies wurde in der Anhörung des Gemeinsamen Bundesausschusses, G-BA mehrfach adressiert und Macchia und Kollegen weisen in einem Leserbrief der Originalpublikation darauf hin (Pulido et al., 2014). Die Ergebnisse des primären Endpunktes fallen in regionalen Subgruppen tendenziell aber nicht signifikant unterschiedlich aus (Pulido et al., 2013). Yussuf und Wittes nennen in ihrem Reviewartikel exemplarisch die SERAPHIN-Studie, um die Fachöffentlichkeit für regionale unterschiedliche Ergebnisse im Kontext klinischer Studien zu sensibilisieren (Pulido et al., 2013; Yusuf & Wittes, 2016). Desgleichen spiegelt das *Statistic Review* für Macitentan der amerikanischen Zulassungsbehörde *Food and Drug Administrations* (FDA) diesen Sachverhalt wider, indem explizit auf gegenläufige Trends der Ergebnisse der amerikanischen Subgruppen der SERAPHIN-Studie hingewiesen wird (CDER, 2012). Das Endpunktrisiko in der relativ kleinen

nordamerikanischen Patientengruppe war unter Placebo deutlich geringer als in den übrigen Teilen der Welt. Offenbar zeigt sich hier ein weltweit sehr unterschiedlicher Standard der Basistherapie bzw. medizinischen Behandlungsmöglichkeiten der PAH. Tonelli und Dweik verweisen im Kontext eigener Studien zur PAH auf die Schwierigkeit, die besonders zu Dissens unter mehreren Experten führt, bei der Zuordnung der Todesursache PAH bei nicht hospitalisierten Patienten mit ggf. Komorbiditäten in einer Größenordnung von rund einem Viertel der Fälle hin (Pulido et al., 2014).

Analysiert man die Endpunkte der SERAPHIN-Studie „Tod jeglicher Ursache bis Behandlungsende (*End Of Treatment, EOT*)“, „Tod jeglicher Ursache bis Studienende (*End Of Study, EOS*)“ und „Tod wegen PAH bis EOS“, so zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Placebo und 10 mg Macitentan (G-BA, 2014a). Somit erklärt sich, dass basierend auf der SERAPHIN-Studie weder FDA noch EMA dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) einen *Mortality Claim* gewährten (CDER, 2013; CHMP, 2013a). In vorherigen Studien zur PAH, welche oftmals zwölf bis 16 Wochen dauerten, hat sich die 6MWD als Surrogatparameter zur Abschätzung der Morbidität etabliert. Unter Placebo nahm die 6MWD vom Basiswert bis Monat sechs um 9,4 m ab, unter 10 mg Macitentan um 12,5 m zu, was einer mittleren Verbesserung von ca. 22 m unter Macitentan entspricht. Als patienten- und klinischrelevant werden laut Literatur und G-BA Verbesserungen ≥ 41 m angesehen (G-BA, 2014a). Die Einstufung in WHO-FC erfolgt ärztlich oftmals subjektiv (G-BA, 2014b, 2017b). In der SERAPHIN-Studie wurde eine Verbesserung der WHO-FC unter 10 mg Macitentan bei 22,3 % der PAH-Patienten gegenüber 12,9 % der Placebogruppe dokumentiert (Pulido et al., 2013). Mittels einer Post-hoc-Auswertung konnte für eine Therapie mit 10 mg Macitentan eine statistisch signifikante relative Reduktion der Hospitalisierungsrate wegen PAH bis EOT um 50 % nachgewiesen werden, welche der G-BA in seiner ersten Bewertung jedoch in absoluter Betrachtung (11 pro 100 Patientenjahre) als gering einstufte (G-BA, 2014a).

Als unerwünschte Arzneimittelereignisse im Kontext der SERAPHIN-Studie von besonderem Interesse werden „Verringerung des Hämoglobinwertes“, „Kopfschmerzen“ sowie „Nasopharyngitis“ berichtet. ERA-gruppenspezifische Leberfunktionsstörungen traten nicht auf (Pulido et al., 2013). Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Health Related Quality of Life, HRQoL*) wurden in der SERAPHIN-Studie mittels Borg-Dyspnoe-Index (BDI) und SF36-Fragenbogen (*Medical-Outcome-Study-36-Item-Short-Form-Questionnaire, SF36*) in Form einer Veränderung vom Basiswert bis Monat sechs erfasst. Die Bewertung der Ergebnisse im ersten Nutzenbewertungsverfahren des G-BA zeigte in beiden Fällen keine klinische Relevanz (G-BA, 2014a).

Macitentan wurde vom G-BA zweimal bewertet. Bei Zulassung als *Orphan-Arzneimittel* wird ein Zusatznutzen automatisch zuerkannt und nur dessen Ausmaß bewertet. In einem ersten Beschluss vom 17. Juli 2014 wird ein **geringer Zusatznutzen** anerkannt. Einschränkend wird festgestellt: „Die Aussagekraft zur Größenordnung der Effekte ist beeinträchtigt, da lediglich ein Vergleich gegenüber Placebo vorliegt. Eine direkt vergleichende Studie gegenüber bereits zahlreichen auf dem Markt zugelassenen Wirkstoffen wäre ebenfalls möglich gewesen.“ (G-BA, 2014a, S. 4). Nach Überschreiten eines Umsatzes von 50 Mio. Euro binnen zwölf Monaten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) müssen auch Arzneimittel zur Therapie seltener Leiden ein reguläres Nutzenbewertungsverfahren durchlaufen. Der pU legte im regulären Nutzenbewertungsverfahren wiederum die Daten der Studie SERAPHIN vor, welche Macitentan mit Placebo verglich und keine Rückschlüsse auf einen Zusatznutzen gegenüber verfügbarer zweckmäßiger Vergleichstherapie (zVT) zulässt. Folglich wurde vom G-BA im zweiten Beschluss vom 6. April 2017 basierend auf den vom pU eingereichten Unterlagen **kein Zusatznutzen** gegenüber zVT festgestellt (G-BA, 2017a, 2017b).

Im Sinne einer qualitätsgesicherten Anwendung von Macitentan sind die behördlich beauftragten und freigegebenen Schulungsmaterialien („Blaue Hand“) des pU für Ärzte (Checkliste und FAQ) und Patienten (Broschüre und Notfallkarte) zu berücksichtigen (Actelion, 2015a, 2015b, 2015c, 2015d).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Vierter Endothelinrezeptor-Antagonist	 G-BA zweiter Beschluss, im regulären Nutzenbewertungsverfahren kein ZN	 günstiger als zVT, da bereits Erstattungsbetrag verhandelt wurde

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

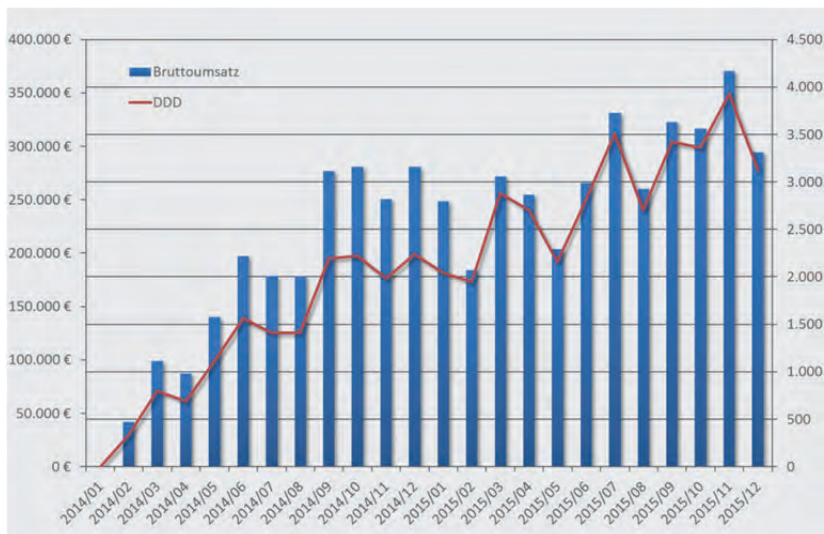
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Macitentan	1x tgl. 10 mg	365	33.736,34 €
Vergleichstherapie			
Bosentan	2x tgl. 125 mg	365	42.892,32 €
Ambrisentan	1x tgl. 5 – 10 mg	365	45.030,42 €
Sildenafil*	3x tgl. 20 mg	365	8.038,40 – 10.206,60 €
Tadalafil	1x tgl. 40 mg	365	10.964,73 €
Riociguat	3x tgl. 2,5 mg	365	31.825,50 €
Iloprost	6 – 9x tgl. 5 µg	365	73.967,83 – 110.951,75 €

* generisch verfügbar

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Die Verordnung von Macitentan nimmt ab Listung in der Lauer-Taxe im Februar 2014 zu bis Juni 2014 ein erstes Plateau mit ca. 1.500 DDD monatlich erreicht wird, was im Kontext des Nutzenbewertungsverfahrens des G-BA erklärt werden kann, da sich mit Veröffentlichung des IQWiG-Dossiers im Mai 2014 zunächst ein Hinweis und mit Beschlussfassung des G-BA im Juli 2014 die Zuerkennung eines geringen Zusatznutzens des *Orphan*-Arzneimittels ergibt (G-BA, 2014c). Danach steigen die Verordnungen weiter auf ca. 2.000 DDD monatlich an und bilden von September 2014 bis Februar 2015 ein zweites Plateau, welches die Zeit der Erstattungsbeitragsverhandlungen zwischen GKV-Spitzenverband und pU umfasst, obgleich die Verordnung von Arzneimitteln ohne Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V als unwirtschaftlich eingeschätzt wird (KV NO, 2017). Ab Februar 2015 steigen die Verordnungen in Folge des nunmehr vorliegenden Erstattungsbetrages, welcher zu einer 25%igen Preisreduktion führte (Lauer-Fischer, 2017), weiter an und erreichen im November 2015 das Maximum von fast 4.000 DDD monatlich.

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



Quellen

Actelion (2015a). Macitentan: Häufig gestellte Fragen im Umgang mit Opsumit®. Blaue Handinformation für Ärzte. www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/macitentan-opsumit-aerzte2.pdf?__blob=publicationFile&v=2, letzter Zugriff: 20.06.2017.

Actelion (2015b). Notfallkarte für Patienten: Blaue Handinformation für Patienten. www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/macitentan-opsumit-patienten2.pdf?__blob=publicationFile&v=2, letzter Zugriff: 20.06.2017.

Actelion (2015c). Opsumit® 10 mg Macitentan: Eine Behandlung mit Opsumit® – Was Patienten und ihre Angehörigen darüber wissen sollten. Blaue Handinformation für Patienten. www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/macitentan-opsumit-patienten1.pdf?__blob=publicationFile&v=2, letzter Zugriff: 20.06.2017.

Actelion (2015d). Opsumit® – Checkliste für den Verordner: Checkliste für den Verordner. Blaue Handinformation. www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/macitentan-opsumit-aerzte1.pdf?__blob=publicationFile&v=2, letzter Zugriff: 20.06.2017.

CDER – Center for Drug Evaluation and Research (2013). Macitentan: summary review. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204410Orig1s0005SumR.pdf, letzter Zugriff: 20.06.2017.

CDER – Center for Drug Evaluation and Research (2012). Macitentan: Statistical Review. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204410Orig1s0005StatR.pdf, letzter Zugriff: 20.06.2017.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2013a). Opsumit – CHMP AR: assessment report. EMA/457699/2013. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002697/WC500160900.pdf, letzter Zugriff: 20.06.2017.

- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2013b). Opsumit – Summary of opinion (initial authorisation): EMA/CHMP/590387/2013. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002697/WC500153142.pdf, letzter Zugriff: 20.06.2017.
- ClinicalTrials.gov (2008a). ACT-064992 NCT00660179: SERAPHIN. Study of Macitentan (ACT-064992) on Morbidity and Mortality in Patients with Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (SERAPHIN). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00660179?term=NCT00660179&rank=1§=X0123456>, letzter Zugriff: 20.06.2017.
- ClinicalTrials.gov (2008b). NCT00667823: Clinical Study to Assess the Long-term Safety and Tolerability of ACT 064992 in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (SERAPHIN OL). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00667823?term=AC-055-303&rank=1>, letzter Zugriff: 01.08.2017.
- COMP – Committee for Orphan Medicinal Products (2011). Public summary of opinion on orphan designation: Macitentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2011/10/WC500116527.pdf, letzter Zugriff: 20.06.2017.
- Fachinformation Opsumit® (2017). Fachinformation Opsumit® 10 mg Filmtabletten. www.fachinfo.de/full/pdf/020039#view=FitH&pagemode=none&toolbar=1&statusbar=0&messages=0&navpanes=0, letzter Zugriff: 20.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014a). Tragende Gründe: Wirkstoff: Macitentan. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2888/2014-07-17_AM-RL-XII_Macitentan_2014-02-01-D-096_TrG.pdf, letzter Zugriff: 20.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014b). Mündliche Anhörung - Wortprotokoll. Wirkstoff: Macitentan. Hg. v. Gemeinsamer Bundesausschuss. https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-101/2014-06-10_Wortprotokoll_end_Macitentan.pdf, letzter Zugriff: 15.05.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014c). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Macitentan. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/101/>, letzter Zugriff: 25.07.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017a). Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII: Macitentan. Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2910/2017-04-06_AM-RL-XII_Macitentan_D-260_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 20.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017b). Tragende Gründe: Macitentan. Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4310/2017-04-06_AM-RL-XII_Macitentan_D-260_TrG.pdf, letzter Zugriff: 20.06.2017.
- KV NO – Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein(2017). Übersicht zur frühen Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. https://www.kvno.de/downloads/verordnungen/uebersicht_fnb.pdf, letzter Zugriff: 20.06.2017.
- Lauer-Fischer (2017). WebApo. Macitentan. Opsumit®. Preise und Packungsgrößen, letzter Zugriff: 02.06.2017.
- Luria X (2011). Public statement on Thelin: Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union: THELIN, INN-sitaxentan sodium. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2011/03/WC500102595.pdf, letzter Zugriff: 20.06.2017.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). ArzneistoffeMacitentan|Opsumit®|17|2014. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=51228#, letzter Zugriff: 25.07.2017.
- Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, Simonneau G et al. (2013). Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *NEJM* 369(9): 809-818.
- Pulido T, Rubin LJ, Simonneau G (2014). Macitentan and pulmonary arterial hypertension. *NEJM* 370(1): 82-83.
- Yusuf S, Wittes J (2016). Interpreting Geographic Variations in Results of Randomized, Controlled Trials. *NEJM* 375(23): 2263-2271.

4.18 Nalmefen

Handelsname: Selincro®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholabhängigen Erwachsenen	Lundbeck GmbH
ATC-Code: N07BB05	Markteinführung: September 2014
Darreichungsform: Filmtablette	DDD: 18 mg ▼

Bewertung







Nalmefen (Selincro®) ist ein Opioidsystem-Modulator zur Minderung des Verlangens nach Alkohol bei Erwachsenen mit einer Alkoholabhängigkeit. Die Zulassung betrifft die Anwendung zur Reduktion des Alkoholkonsums, wenn sich dieser auf einem hohen Risikoniveau befindet: Gemäß WHO Risikoniveaus (*Drinking Risk Levels*) gilt dies für Männer mit einem Alkoholkonsum > 60 g pro Tag und für Frauen mit > 40 g pro Tag. Es sollten zudem keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen oder keine sofortige Entgiftung erforderlich sein. Die Anwendung des Fertigarzneimittels findet bei Bedarf mit 18 mg pro Tag statt, wenn sich der Alkoholkonsum zwei Wochen nach einer initialen Untersuchung weiterhin auf einem hohen Risikoniveau befindet. Eine Verschreibung sollte grundsätzlich nur in Verbindung mit einer kontinuierlichen psychosozialen Begleitung erfolgen, um die Therapieadhärenz und die Reduktion des Alkoholkonsums zu unterstützen. Laut Zulassungsbehörde stellt Nalmefen eine Therapieoption zur Trinkmengenreduktion als intermediäres Ziel auf dem Weg zur Abstinenz dar (EMA, 2016), während der Opioid-Antagonist Naltrexon oder der Glutamat-Antagonist Acamprosat die Reduktion des Rückfallrisikos nach einem Entzug sowie die Erhaltung der Abstinenz unterstützen (AWMF, 2016). Vor dem Hintergrund der internationalen Kritik, wie etwa hinsichtlich der fehlenden direkten Vergleichsstudien (*Head to Head*) (Spence, 2014; Wise, 2014), sollte Nalmefen bei vorliegender Indikation allenfalls als Therapieversuch im Rahmen von weiteren unterstützenden psychosozialen Maßnahmen Anwendung finden. Die Trinkmengenreduktion ist im Rahmen abstinenzgestützter Behandlungskonzepte allerdings von besonderer Bedeutung (Kurz, 2012).

Die Zulassung beruht auf zwei sechsmonatigen und einer einjährigen doppelblinden randomisierten placebokontrollierten Studie: ESENSE 1 (Mann et al., 2013), ESENSE 2 (Gual et al., 2013) und SENSE (van den Brink, 2014), die zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht veröffentlicht waren. Die Patienten der drei vom Hersteller gesponserten Studien nahmen zusätzlich an einer psychosozialen Intervention (BRENDA, Starosta et al., 2006) zur Förderung der Therapieadhärenz und der Reduktion des Alkoholkonsums teil. In der Studie ESENSE 1 zeigte sich in der Nalmefengruppe nach 24 Wochen eine signifikant größere Reduktion der schweren Trinktage gegenüber der Placebogruppe von im Mittel 2,3 Tagen pro

Monat. Zusätzlich lag in der Nalmefengruppe eine gegenüber der Placebogruppe signifikant größere Trinkmengenreduktion um im Mittel 11 g pro Tag vor (Mann et al., 2013). Traten nach Ergebnissen der zweiten Studie (ESENSE 2) unter Nalmefen 1,7 schwere Trinktage pro Monat weniger auf (Gual et al., 2013), fehlten in der dritten einjährigen Studie (SENSE) nach einem Zeitraum von sechs Monaten signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Nach einem Jahr kam es unter Nalmefen gegenüber der Placebobehandlung jedoch zu 1,6 schweren Trinktagen pro Monat weniger und es verringerte sich die Alkoholmenge um 6,5 g pro Tag (van den Brink et al., 2014). Studien, in denen Nalmefen mit einem anderen Wirkstoff verglichen wurde, gibt es bisher nicht. Ein **Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Naltrexon konnte aufgrund fehlender geeigneter Daten daher **nicht belegt** werden (IQWiG, 2014; G-BA, 2015).

Hinsichtlich der Größe des Effektes von Nalmefen bestehen insgesamt Unsicherheiten: Zum einen kam es zu hohen Abbruchraten und unterschiedlichen Ergebnissen der Sensitivitätsanalysen. Da einige Patienten ihre Trinkmenge in Erwartung der Studienteilnahme verringerten, entsprach die Gesamtpopulation schließlich nicht mehr vollständig den Bedingungen der Zulassung. Demnach ergaben post hoc Analysen der (Ziel-) Population mit einem Trinkverhalten auf einem hohen Risikolevel Therapieeffekte, die deutlich größer ausfielen als in der Gesamtpopulation. Zum anderen nahmen die unspezifischen Therapieeffekte durch die psychosoziale Unterstützung offenbar keinen geringen Stellenwert ein. Die Wirksamkeit von Nalmefen allein war daneben eher moderat ausgeprägt.

Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE) nach der Einnahme von Nalmefen gehören Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit und Schlaflosigkeit, die in den klinischen Studien in der Mehrzahl leicht bis mittelschwer ausgeprägt waren und im Laufe der Behandlung abnahmen. Unter Nalmefen traten zudem psychiatrische Störungen wie Verwirrtheit auf, die ebenfalls im Verlauf der Behandlung abklangen. Wenn das Arzneimittel zusammen mit opioidhaltigen Arzneimitteln eingenommen wird, aktuelle psychiatrische Begleiterkrankungen oder leichte bis mittelschwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen vorliegen oder Krampfanfälle in der Krankengeschichte auftraten, sollte der Therapie mit Nalmefen besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Zudem ist Vorsicht bei der Anwendung bei Patienten über 65 Jahren geboten.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Weitere Therapieoption zur Minderung des Verlangens nach Alkohol  	 Fehlen geeigneter Daten für die Bewertung  	 ungefähr gleich zur zVt  

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Umstrittenes Therapieprinzip	–	Nothing new	Schrittinnovation

Kosten

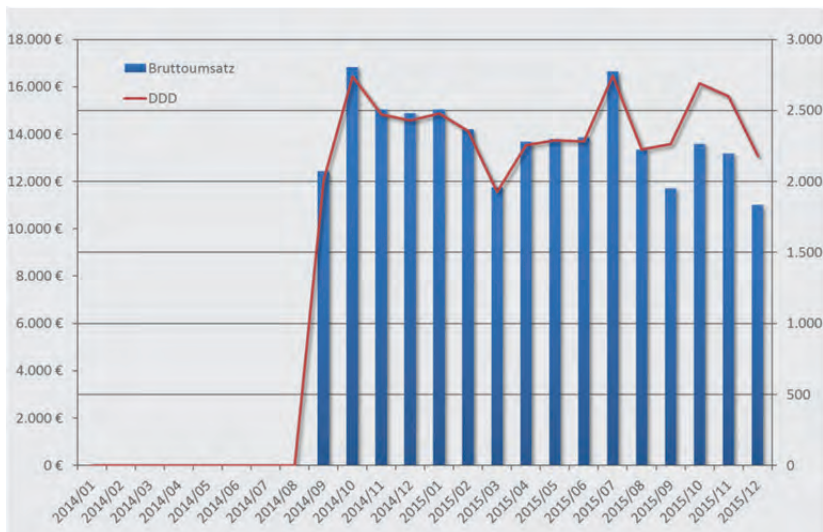
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel Nalmefen	bei Bedarf	bei Bedarf 1 Tag, max. 90-183 *	890,72 €/6 Monate
Vergleichstherapie Naltrexon	kontinuierlich 1x tgl.	max. 90-183 *	889,98 €/6 Monate

*gemäß AM-RL

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Nach der Markteinführung von Nalmefen im September 2014 starteten die Verordnungszahlen im Oktober auf einem vergleichsweise hohen Niveau gegenüber der weiteren Entwicklung bis Dezember 2015. Der Bruttoumsatz fand im Oktober 2014 mit 16.828,29 Euro sein Maximum. Das im November 2014 veröffentlichte Gutachten des IQWiG zur Nutzenbewertung von Nalmefen nach § 35a SGB V, in dem ein Zusatznutzen von Nalmefen als nicht belegt konstatiert wurde, spiegelt sich in einem ersten Rückgang der Verordnungszahlen wider. Nach Beschlussfassung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Februar 2015 und seinem Inkrafttreten im März erreichte der Bruttoumsatz nur noch 11.748,50 Euro. Die Differenz zwischen DDD-Menge und Bruttoumsatz ab September 2015 geht vermutlich auf die Vereinbarung eines Erstattungsbetrags nach § 130b SGB V zurück.

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



Quellen

a-t – arznei-telegramm (2014). Nalmefen (Selincro) bei Alkoholabhängigkeit. a-t 45: 81-3

AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-Sucht) (Hrsg.) (2016). S3-Leitlinie „Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen“. AWMF-Register Nr. 076-001, Stand der Information: Februar 2016. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/076-001l_S3-Leitlinie_Alkohol_2016-02.pdf , letzter Zugriff: 29.03.2016.

EMA – European Medicines Agency (2016). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Selincro. Stand der Information März 2016. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002583/human_med_001620.jsp&id=WC0b01ac058001d124 , letzter Zugriff: 22.03.2017.

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

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nalmefen vom 19. Februar 2015, Stand der Information: März 2015. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3178/2015-02-19_AM-RL-XII_Nalmefen_2014-09-01-D-127_ZD.pdf , letzter Zugriff: 06.04.2017.

Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W, Mann K (ESENSE 2 study group) (2013). A randomized, double blind, placebo-controlled. Efficacy study of nalmefene, as-needed-use, in patients with alcohol dependence. European Neuropsychopharmacology 23: 1432-1442.

IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2014). IQWiG-Berichte Nr. 257. Nalmefen – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung A14-30, Version 1.0. Stand der Information: November 2014. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-616/2014-12-01_Nalmefen_Nutzenbewertung_IQWiG.pdf , letzter Zugriff: 22.03.2017.

Kurz M (2012). Störungen durch psychotrope Substanzen. In: Fleischhacker WW, Hinterhuber H (Hrsg.). Lehrbuch Psychiatrie. Wien New York: Springer. 51-110.

Mann K, Bladström A, Torup L, Gual A, van den Brink W (2013). Extending the treatment options in alcohol dependence: A randomized controlled study of as-needed Nalmefene. *Biol Psychiatry* 73: 706-713.

Spence D (2014). Bad medicine: nalmefene in alcohol misuse. *BMJ* 348: g1531.

Starosta AN, Leeman RF, Volpicelli JR (2006). The BRENDA model: integrating psychosocial treatment and pharmacotherapy for the treatment of alcohol use disorders. *J psychiatr pract* 12(2): 80.

Wise J (2014). Decision to recommend drug to cut drink dependence proves controversial. *BMJ* 348: g6054.

4.19 Obinutuzumab

Handelsname: Gazyvaro®	Pharmazeutischer Unternehmer: Hoffmann-La Roche
Indikationen: chronische lymphatische Leukämie, Follikuläres Lymphom	
ATC-Code: L01XC15	Markteinführung: August 2014
Darreichungsform: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	DDD: 48 mg O, ▼

Bewertung

Obinutuzumab ist ein monoklonaler humanisierter Typ-II-Anti-CD20-Antikörper der IgG1-Subklasse, der normale und von der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) transformierte CD20-positive B-Lymphozyten sowohl direkt als auch indirekt über Stimulation von Effektorzellen des Immunsystems und Aktivierung des Komplementsystems zerstört (Fachinfo Gazyvaro®, 2016). Im Gegensatz zu den Typ-I-anti-CD20-Antikörpern Rituximab und Ofatumumab ist Obinutuzumab ein Typ-II-CD20-Antikörper, dessen Zuckerrest im Bereich der Fc-Region durch „*Glycoengineering*“ modifiziert wurde. Daraus soll eine erhöhte Affinität zum Fcγ-Rezeptor IIIa auf der Oberfläche von Immuneffektorzellen resultieren mit bspw. verstärkter Antikörper-abhängiger, zellvermittelter Zytotoxizität (*Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity*, ADCC). Die Typ-II-Bindung von Obinutuzumab an das CD20-Antigen aktiviert darüber hinaus Lysosomen, die eine nicht-apoptotische Selbsterstörung der B-Lymphozyten und damit ihren direkten Zelltod (*Direct Cell Death*, DCD) herbeiführen sollen.

Hoffmann-La Roche hat auch Rituximab (Mabthera®) entwickelt, das zwar bereits 2013 aus dem Patent gelaufen ist, wofür aber erst kürzlich zum 15.04.2017 das erste Biosimilar unter dem Handelsnamen Truxima® vom pU Mundipharma auf dem deutschen Markt ausgebaut wurde (Lauer-Fischer, 2017). Obinutuzumab wurde im Juli 2014 von der Europäischen Kommission als *Orphan*-Arzneimittel zugelassen zur Erstlinientherapie von CLL in Kombination mit Chlorambucil bei Patienten, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis Fludarabin nicht geeignet sind (EMA, 2016). Im Juni 2016 erfolgte eine Zulassungserweiterung auf das Anwendungsgebiet Follikuläres Lymphom (FL). Seitdem ist Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Erhaltungstherapie nur mit Obinutuzumab, indiziert für Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient wurden.

Obinutuzumab wird nicht nach Körperoberfläche dosiert, sondern in beiden Indikationen in der Standarddosierung 1.000 mg verabreicht. Es soll in sechs Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen gegeben werden, im Zyklus 1 an den Tagen 1, 8 und 15, in den Zyklen 2 bis 6 nur an Tag 1. Die Erhaltungstherapie beim FL erfolgt ebenfalls mit 1.000 mg alle zwei Monate über zwei Jahre oder bis zu einer Krankheitsprogression. Wegen des Risikos infusionsbedingter Reaktionen (*Infusion-Related Reaction*, IRR) erfolgt in der Indikation CLL bei der ersten Infusion am Tag 1 im Zyklus 1 eine Aufteilung der Dosis in 100 mg und 900 mg. Wenn die erste Infusion mit 100 mg ohne Änderung der Infusionsgeschwindigkeit und ohne Unterbrechung vertragen wird, kann die zweite Infusion mit 900 mg noch am selben Tag verabreicht werden. Wenn während der Verabreichung der ersten 100 mg Änderungen der Infusionsgeschwindigkeit oder Unterbrechungen vorgenommen werden müssen, darf die zweite Dosis erst am folgenden Tag infundiert werden. Da Inzidenz und Schweregrad von IRR in Studien bei den Folgebehandlungen sehr stark zurückgingen, können sowohl die 1.000 mg-Dosen an den Tagen 8 und 15 des ersten Behandlungszyklus als auch an den Tagen 1 der folgenden Zyklen ohne Aufteilung verabreicht werden. Vor jeder Infusion von Obinutuzumab sollte aber eine risikoadaptierte Prämedikation mit Glucocorticoiden, antipyretisch wirksamen Analgetika und Antihistaminika erfolgen. Dabei muss die engmaschige Überwachung durch einen erfahrenen Arzt gewährleistet und eine Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar sein. Für Patienten mit hoher Tumorlast, hoher zirkulierender Lymphozytenzahl und/oder einer Nierenfunktionsstörung wird wegen des erhöhten Risikos für das Auftreten eines Tumorlysesyndroms eine Prophylaxe bestehend aus adäquater Hydratation sowie der Gabe von Urikostatika (z.B. Allopurinol) oder Rasburicase zwölf bis 24 Stunden vor Beginn der Infusion von Obinutuzumab empfohlen.

Die zulassungsrelevante Studie CLL11 (gesponsert vom Hoffmann-La Roche) für die Indikation CLL ist eine in Deutschland von der CLL-Studiengruppe initiierte multizentrische, offene, randomisierte, dreiarmlige Phase-III-Studie an Patienten mit nicht vorbehandelter CLL und klinisch relevanten Komorbiditäten (Goede et. al., 2014). Insgesamt wurden 781 Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (CIRS- (*Cumulative Illness Rating Scale*) Score > 6 und/oder eingeschränkte Nierenfunktion mit CrCl 30 – 69 ml/min) in einem medianen Alter von 73 Jahren 2:2:1 in die Behandlungsarme Obinutuzumab plus Chlorambucil, Rituximab plus Chlorambucil und Chlorambucil-Monotherapie randomisiert. In Stufe 1a wurde Obinutuzumab plus Chlorambucil an 356 Patienten verglichen mit Chlorambucil-Mono, in Stufe 2 wurde der Vergleich mit Rituximab plus Chlorambucil an 663 Patienten durchgeführt. Die Behandlung erfolgte über sechs Zyklen à 28 Tage. Obinutuzumab wurde im ersten Behandlungszyklus in einer Dosis von 1.000 mg absolut an Tag 1, 8 und 15 infundiert, in den folgenden Zyklen nur an Tag 1. Chlorambucil wurde in allen

sechs Behandlungszyklen in einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht oral verabreicht. Rituximab im Kontrollarm wurde in einer Dosierung von 375 mg/m² an Tag 1 des ersten Zyklus und in einer Dosierung von 500 mg/m² an Tag 1 der folgenden Zyklen appliziert. Primärer Endpunkt war das vom Prüfarzt beurteilte progressionsfreie Überleben (*Progression-free Survival*, PFS). Das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) gehörten zu den sekundären Endpunkten. In der Analyse der Stufe 1a betrug das mediane PFS 26,7 Monate unter Obinutuzumab plus Chlorambucil versus 11,1 Monate unter Monotherapie mit Chlorambucil. Hinsichtlich des OS konnte ein signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie gezeigt werden. Zum Zeitpunkt der Stufe-2-Analyse war unter Obinutuzumab plus Chlorambucil gegenüber Rituximab plus Chlorambucil das PFS um 11,5 Monate verlängert (26,7 vs. 15,2 Monate), das OS unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant. Ein im Juli 2015 publiziertes Update der Studie zeigte in der Stufe 1a ein PFS von 29,9 Monaten im Interventionsarm versus 11,1 Monaten in der Kontrollgruppe, in der Stufe 2 ein PFS von 29,2 Monaten versus 15,4 Monaten (Goede et al., 2015). Die Daten zur HRQoL und Symptomatik wurden im Wesentlichen mit dem EORTC-QLQ-C30-Fragebogen erhoben. In Bezug auf den Endpunkt HRQoL konnten zwischen den Behandlungsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede gezeigt werden (EMA, 2016). Die Inzidenz an unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE) Grad ≥ 3 war insgesamt unter Obinutuzumab plus Chlorambucil im Vergleich zu Rituximab plus Chlorambucil signifikant höher, vor allem infusionsbedingte Reaktionen, Neutropenien und Thrombozytopenien traten häufiger auf.

Basis der Zulassung in der Indikation FL ist die derzeit noch laufende multizentrische, offene, 1:1-randomisierte Phase-III-Studie GADOLIN (Sponsor: Hoffmann-La Roche) an insgesamt 413 Patienten mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigem Regime nicht angesprochen haben oder innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Dosis von Rituximab progredient wurden (Sehn et al., 2016). 81 % (n = 335) der Patienten hatten ein FL, diese größte Teilpopulation wurde als zulassungsrelevante Subgruppe definiert. Die Interventionsgruppe erhielt als Induktionstherapie Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, die Kontrollgruppe Bendamustin-Mono über sechs Zyklen mit einer Dauer von jeweils 28 Tagen. Patienten in der Interventionsgruppe, bei denen es am Ende der Induktionstherapie zu keiner Krankheitsprogression gekommen war, bekamen anschließend eine Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab einmal alle zwei Monate über zwei Jahre oder bis zu einer Krankheitsprogression. Obinutuzumab wurde als Infusion mit einer Gesamtdosis von 1.000 mg an Tag 1, 8 und 15 im ersten Zyklus und in den folgenden fünf Zyklen nur an Tag 1 verabreicht, in der Erhaltungstherapie wurden ebenfalls jeweils 1.000 mg gegeben. Bendamustin wurde in allen sechs Zyklen an Tag 1 und 2 infundiert, in

Kombination mit Obinutuzumab in einer Dosierung von 90 mg pro m² Körperoberfläche pro Tag, bei alleiniger Gabe in einer Dosierung von 120 mg/m²/Tag. Primärer Endpunkt der Studie war das IRC (*Independent Review Committee*) bewertete PFS, sekundäre Endpunkte waren unter anderem das OS, das Ansprechen, die Dauer des Ansprechens, die Änderung der HRQoL und die Verträglichkeit. Für die Teilpopulation der Patienten mit FL wurde zum zweiten Datenschnitt vom 01.05.2015 ein medianes PFS von 29,2 Monaten im Interventionsarm gegenüber 13,8 Monaten im Kontrollarm erreicht. Bezüglich des OS zeigte sich zu diesem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil für Obinutuzumab, der Median wurde in beiden Behandlungsgruppen jedoch noch nicht erreicht. Für die HRQoL, gemessen an den Skalen des krebspezifischen Fragebogens FACT-G und des lymphom-spezifischen Fragebogens FACT-Lym, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen. Auch bei den schwerwiegenden UAE Grad ≥ 3 in der Induktionsphase unterschieden sich beide Studienarme insgesamt nicht. Während in der Interventionsgruppe häufiger schwerwiegende Neutropenien und IRR als in der Kontrollgruppe auftraten, kam es unter der Bendamustin-Monotherapie häufiger zu Thrombozytopenien.










In der multizentrischen, offenen, randomisierten Phase-III-Studie GOYA verglich der pU Obinutuzumab in der Kombination mit dem Chemotherapie-Regime CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) mit Rituximab plus CHOP an Patienten mit nicht-vorbehandeltem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom, dem häufigsten Subtyp des hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphoms (DAZ online, 2016). Im Juli 2016 gab Roche bekannt, dass der primäre Endpunkt, das vom Prüfarzt beurteilte PFS, nicht erreicht wurde (ASH, 2016).

Die globale 1:1-randomisierte Phase-III-Studie GALLIUM (Sponsor: Hoffmann-La Roche) untersucht an 1.202 Patienten mit nicht vorbehandeltem FL Obinutuzumab plus Chemotherapie (CHOP, CVP oder Bendamustin) versus Rituximab plus Chemotherapie in einer sechs bis acht Zyklen umfassenden Induktionstherapie, gefolgt von einer zweijährigen Erhaltungstherapie mit dem jeweiligen monoklonalen Anti-CD20-Antikörper allein alle zwei Monate (DGHO, 2016). Bislang sind noch keine Ergebnisse publiziert worden.

Für das *Orphan*-Arzneimittel Obinutuzumab gilt gemäß (früher) Nutzenbewertung der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bewertet lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassungsstudien. Im Anwendungsgebiet CLL sieht der G-BA einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die für eine Therapie mit Fludarabin nicht geeignet sind (G-BA, 2014). Zwar war das mediane PFS in der Zulassungsstudie zum Zeitpunkt

der Stufe-2-Analyse im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm um 11,8 Monate verlängert, jedoch ist umstritten, ob dieses Ergebnis für Patienten relevant ist. Die Daten zum sekundären Endpunkt OS schätzt der G-BA aufgrund der relativ kurzen Studienlaufzeit als unreif ein, zudem ist eine Signifikanz dieses Endpunktes in der Studienpopulation wegen hohen Durchschnittsalters und nicht krankheitsbedingter, konkurrierender Todesursachen auch bei längerer Studiedauer schwer zu erreichen. Dass die Gesamtrate an UAE Grad ≥ 3 unter Obinutuzumab plus Chlorambucil im Vergleich zu Rituximab plus Chlorambucil höher war, beurteilt der G-BA aufgrund der zahlreichen Studienprotokolländerungen, die vor allem die Intensivierung der Prämedikation zur Verringerung der infusionsbedingten Nebenwirkungen betrafen, als nicht interpretierbar.

Beim 2016 neu zugelassenen Anwendungsgebiet FL, das in vorausgegangener Therapie auf Rituximab oder Rituximab-haltiger Therapie kein Ansprechen zeigte oder eine Progression während oder bis zu sechs Monate nach der Behandlung aufwies, sieht der G-BA ebenfalls einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** (G-BA, 2016). Seine Bewertung beruht auf den Ergebnissen des vierten Datenschnittes vom 01.05.2015 der GADOLIN-Studie für die Teilpopulation der Patienten mit follikulärem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL). Zu diesem Zeitpunkt war bezüglich des OS die Zahl der Ereignisse in beiden Behandlungsarmen gering und der Median noch nicht erreicht. Die Daten zum allgemeinen Gesundheitszustand als Endpunkt in der Kategorie Morbidität und zur HRQoL beurteilt der G-BA als wenig aussagekräftig aufgrund des hohen Verzerrungspotentials infolge der offen (unverblindet) durchgeführten Studie. Hinsichtlich der UAE sind durch die unterschiedlichen Behandlungsphasen (Induktionstherapie in beiden Studienarmen, gegen FL gerichtete Erhaltungstherapie nur im Interventionsarm) Verzerrungen zugunsten von Obinutuzumab nicht auszuschließen; im Vergleich der Ergebnisse für die Zeit der Induktionstherapie sieht der G-BA in der Gesamtschau keinen Unterschied bezüglich der UAE.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 dritter Anti-CD20-Antikörper in der Indikation CLL, zweiter Anti-CD20-Antikörper in der Indikation FL	 bislang kein ausreichender Beleg für Überlegenheit gegenüber bestehenden Therapieoptionen	 kein Kostenvergleich, da 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

Kosten Kombinationstherapien

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertende Arzneimittel in der Indikation CLL:			
Obinutuzumab +	6 Zyklen à 28 Tage Zyklus 1: je 1.000 mg an Tag 1, 8 und 15 Zyklus 2 – 6: 1.000 mg an Tag 1	8	31.925,36 €
Chlorambucil	6 Zyklen à 28 Tage jeweils 0,5 mg/kg an Tag 1 und 15	12	344,52 €
			32.269,88 €
in der Indikation FL:			
1. Jahr			
Obinutuzumab +	Induktionstherapie: 6 Zyklen à 28 Tage Zyklus 1: je 1.000 mg an Tag 1, 8 und 15 Zyklus 2 – 6: 1.000 mg an Tag 1	8	31.925,36 €
	Erhaltungstherapie: 1.000 mg alle 2 Monate	3	11.972,01 €
Bendamustin	Induktionstherapie: 6 Zyklen à 28 Tage 90 mg/m ² an Tag 1 und 2	12	6617,87 €
2. und 3. Jahr			
Obinutuzumab	Erhaltungstherapie 1.000 mg alle 2 Monate	9	35.916,03 €
			86.431,27 €

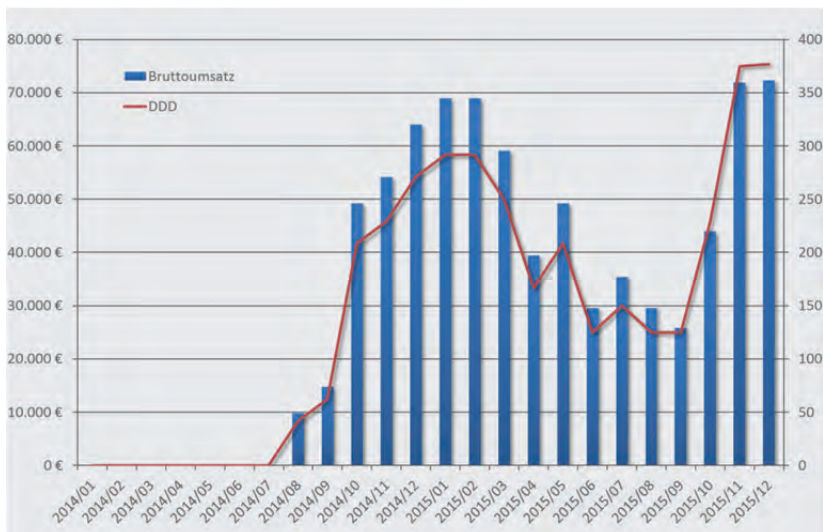
Wie bewerten andere?

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

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Der monoklonale Antikörper wurde fast ausschließlich als Rezeptur abgerechnet, wobei im Januar und Februar sowie im November und Dezember 2015 ein Umsatzmaximum von etwa 70.000 Euro erreicht wurde (s.u.). Die dazwischen liegenden Umsatzrückgänge können darauf zurückgeführt werden, dass gemäß Behandlungsprotokoll die Gabe im ersten Monat dreifach so hoch dosiert erfolgt wie in den nachfolgenden fünf Monaten.

Abbildung 4.12: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Obinutuzumab nach Monaten (2014 – 2015)



Quellen

- ASH – American Society of Hematology (2016). Obinutuzumab or Rituximab Plus CHOP in Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final Results from an Open-Label, Randomized Phase 3 Study (GOYA). <https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper96159.html>, letzter Zugriff: 01.06.2017.
- DAZ – Deutsche Apotheker Zeitung online (2016). Rückschlag für Roche: Neuer CD-20-Antikörper nicht besser als MabThera. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/07/18/neuer-cd-20-antikoeper-nicht-besser-als-mabthera>, letzter Zugriff: 23.02.2017.
- DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (2016). Follikuläres Lymphom. <https://www.dgho.de/informationen/nachrichten/ASH%202016%20FL%20-%20Obinutuzumab.pdf>, letzter Zugriff: 08.06.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2016). Gazyvaro. obinutuzumab. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002799/human_med_001780.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 02.02.2017.
- Fachinfo Gazyvaro® (2016). Fachinfo Gazyvaro®. www.fachinfo.de/suche/gazyvaro, letzter Zugriff: 02.02.2017.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2015. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab - Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/131/>, letzter Zugriff: 02.03.2017

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet) - Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/249/>, letzter Zugriff: 16.02.2017.
- Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM et al. (2014). Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 370(12): 1101-1110.
- Goede V, Fischer K, Engelke A, Schlag R, Lepage S, Montero LFC et al. (2015). Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia* 29(7): 1602.
- Lauer-Fischer (2017). WebApo. Obinutuzumab. Gazyvaro®. Preise und Packungsgrößen, letzter Zugriff: 02.06.2017.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Arzneistoffe: Obinutuzumab | Gazyvaro® | 86 | 2014. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=54054, letzter Zugriff: 18.04.2017.
- Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K et al. (2016). Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 17(8): 1081-1093.

4.20 Olodaterol

Handelsname: Striverdi®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Chronische obstruktive Lungenkrankheit	Boehringer Ingelheim
ATC-Code: R03AC19	Markteinführung: Mai 2014
Darreichungsform: Lösung zur Inhalation	DDD: 5 µg ▼

Bewertung







Nach Abschluss des dezentralen Zulassungsverfahrens unter niederländischer Führung (MEB, 2014) bestätigte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die Zulassung des neuen Wirkstoffes Olodaterol (Striverdi®), der seit dem 15. Mai 2014 in Deutschland verfügbar ist. Damit standen fünf lang wirkende Beta₂-Rezeptoragonisten (*Long Acting Beta-2 Agonists*, LABA), auch Beta₂-Sympatomimetika genannt, zur Behandlung der chronischen obstruktiven Lungenkrankheit (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, COPD) in Deutschland zur Verfügung. Der Wirkmechanismus zielt auf die Erweiterung der Bronchien und der Verminderung der Lungenüberblähung, um die Symptomatik der Erkrankung zu lindern. Die Substanz stimuliert den Beta₂-Adrenorezeptor in der glatten Muskulatur der Atemwege und bewirkt dadurch die Relaxation des Gewebes (Fachinformation Striverdi Respimat®, 2016). In Folge chemischer Modifikationen besitzt die strukturell von Adrenalin und Noradrenalin abgeleitete Substanz eine terminale Halbwertszeit von 45 Stunden und zählt daher zur Gruppe der lang wirkenden Beta₂-Rezeptoragonisten. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 5 µg (zwei Hübe) und wird einmal täglich mithilfe eines speziellen Inhalators (Respimat®) appliziert. Dabei sollte die Einnahme stets zur gleichen Tageszeit erfolgen, um durch die Erhaltung eines *Steady-States* (Wirkspiegels) eine therapeutisch optimale Wirkstoffkonzentration zu erzielen (Fachinformation Striverdi Respimat®, 2016).

Für die Fixkombination von Olodaterol und Tiotropium (Spiolto®) liegt seit 1. Juli 2015 die Zulassung vom BfArM vor (G-BA, 2015).

Im Rahmen regulatorischer Anforderungen führte der pharmazeutische Unternehmer (pU) für Olodaterol allein neben Studien zur Dosisfindung auch Phase-III-Studien *Head-to-Head* mit indikationsgleichen Substanzen durch (MEB, 2014) und finanzierte sie. In den zwei identischen kontrollierten Studien NCT00793624 und NCT00796653 (Koch et al., 2014) wurde die Wirksamkeit von Olodaterol (einmal täglich 5 µg oder 10 µg) und dem LABA Formoterol (zweimal täglich 12 µg) gegenüber Placebo bei einem multinationalen Patientenkollektiv mit 904 bzw. 934 Probanden getestet. Für den Endpunkt Einsekundenkapazität (FEV₁) nach 24 Wochen zeigten beide Substanzen eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion in

ähnlicher Größenordnung (Olodaterol vs. Formoterol: 0,075 l vs. 0,054 l). Die Validität der Ergebnisse wird aufgrund methodischer Unstimmigkeiten heterogen bewertet (NICE, 2015). Die Teilnehmer wurden nach einer Co-Medikation mit Tiotropium stratifiziert. Folglich ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Olodaterol allein oder die auf die Kombination mit Tiotropium zurückzuführen sind. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) wurde mittels Fragebögen erfasst (*St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ; *Mahler Transitional Dyspnea Index*, TDI). Die Auswertung der Daten des TDI zeigte erst nach Durchführung einer *Post-hoc*-Analyse einen signifikanten Vorteil von Olodaterol gegenüber Placebo. Auch die Ergebnisse des SGRQ zeigten eine ähnliche Tendenz, wobei sich im Mittel keine klinisch relevante Verbesserung ergab (die Differenz beträgt weniger als vier Punkte) (NICE, 2015). Vergleiche mit weiteren LABA beschränken sich auf systematische Übersichtsarbeiten. Roskell und Kollegen konstatierten im Jahr 2014 nach Einbeziehung von 18 Studien bezüglich der Wirksamkeit die Überlegenheit von Indacaterol gegenüber Olodaterol, die sich nach Reduktion auf designähnliche Studien relativiere. Das Ergebnis einer Meta-Analyse von 33 randomisierten kontrollierten Studien konnte gegenüber der Monotherapie mit anderen LABA keinen signifikanten Vorteil für Olodaterol feststellen (Donohue et al., 2017). In einer weiteren zulassungsbegründenden kontrollierten *Cross-Over*-Studie NCT01040689 sowie der Replikationsstudie (NCT01040728) (Lange et al., 2014) wurden je 108 bzw. 122 Probanden sechs Wochen mit Olodaterol (5 µ oder 10 µg) und Tiotropium (18 µg) in der Vergleichsgruppe behandelt. Dabei zeigten beide Substanzen einen ähnlichen Effekt auf die Lungenfunktion. Die niederländische Zulassungsbehörde forderte die Erhebung weiterer Daten, die Auflagen zur Durchführung von *Post Authorization Safety Studies* formulierte, um insbesondere kardiovaskuläre Risiken bei Langzeitanwendung (über ein Jahr) zu erfassen. Auch die Initiierung einer *Drug Utilization Study* zur Untersuchung des *Off-label Use* bei Asthma war Gegenstand des Forderungs-Kataloges (MEB, 2014).

Der pU reichte kein Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren ein, sodass der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 17. Juli 2014 ohne Beleg **keinen Zusatznutzen feststellen** konnte. Es erfolgte die Eingruppierung in die bestehende Festbetragsgruppe „Beta₂-Sympatomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ (G-BA, 2014).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Weitere Therapieoption zur Behandlung der COPD  	 Kein Dossier durch pU vorgelegt, kein Zusatznutzen belegt, Eingruppierung in Festbetragsgruppe  	 Festbetragsgruppe: GKV-Wirtschaftlichkeit gewährleistet,  hohe Mehrkosten für Patienten 

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Variante ohne besonderen Stellenwert	–	Nothing new	Analogpräparat

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Olodaterol	1x tgl.	365	608,33 €
Festbetragsgruppe*	1x tgl.	365	438,61 €
Mehrkosten für Patienten			169,72 €

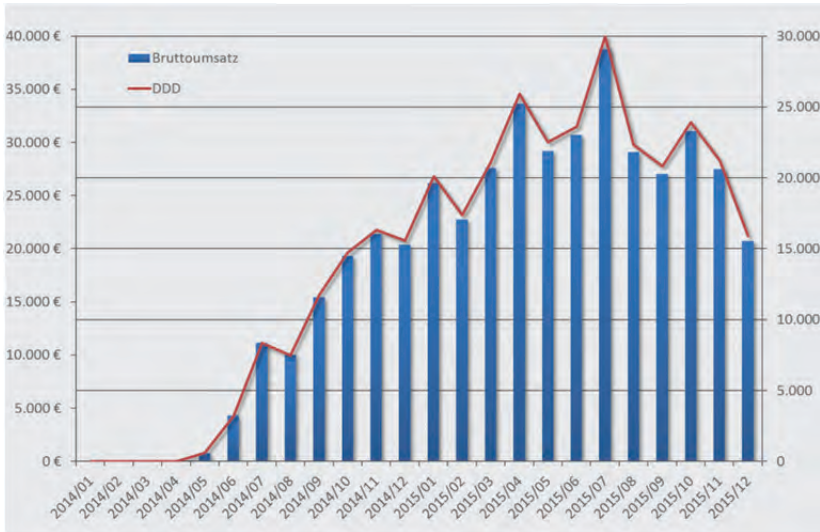
*Festbetragsgruppe: Beta2-Sympatomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1, Stufe 2

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Das Verhältnis der Bruttoumsätze zu den verordneten Tagesdosen des langwirkenden Beta₂-Rezeptoragonisten Olodaterol ist über den gesamten Beobachtungszeitraum konstant. Diese Entwicklung kann auf die durch den G-BA vorgenommene Eingruppierung in eine Festbetragsgruppe (G-BA, 2015) zurückgeführt werden, die Preisverhandlungen zwischen pU und GKV (Gesetzlicher Krankenkassen)-Spitzenverband entgegenwirkte. Trotz fehlender Belege für einen Zusatznutzen gegenüber den Vergleichstherapien stiegen die Verordnung-Volumina innerhalb von 14 Monaten nach Markteinführung auf den Maximalwert von ca. 40.000 Euro bzw. 30.000 DDD an. Erst nach August 2015 sinken sowohl Bruttoumsätze als auch die DDD. Ein Zusammenhang mit der Markteinführung der Wirkstoffkombination Olodaterol und Tiotropium (Spiolto®), die am 1. Juli 2015 mit identischer Indikation durch das BfArM zugelassen wurde, ist naheliegend. So sieht die Leitlinie in fortgeschrittenen Krankheitsstadien die Kombination von LABA und lang wirkenden Anticholinergika (*Long Acting Muscarinic Antagonist*, LAMA) (GOLD,

2017) vor. Die Anwendung des Kombinationspräparates bietet neben der Vereinfachung für die Patienten auch wirtschaftliche Vorteile.

Abbildung 4.13: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Olodaterol nach Monaten (2014 – 2015)



Quellen

a-t – arznei-telegramm (2014). Neu auf dem Markt.ME TOO: OLODATEROL-INHALAT(STRIVERDI RESPIMAT) BEI COPD. https://www.arznei-telegramm.de/html/2014_07/1407070_01.html, letzter Zugriff: 04.07.2017.

Donohue JF, Betts KA, Du EX, Altman P, Goyal P, Keininger DL et al. (2017). Comparative efficacy of long-acting β 2-agonists as monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 12: 367.


Fachinformation Striverdi Respimat® (2016). Fachinformation Striverdi Respimat®. www.fachinfo.de/suche/striverdirespimat, letzter Zugriff: 04.07.2017.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 36a SGB V und Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V – Olodaterol. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2031/2014-07-17_AM-RL-IX-XII_Beta2-Sympathomimetika_inhalativ_Eingr_Olodaterol_Gr1_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 20.03.2017.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tiotropium/ Olodaterol. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2487/2016-02-04_AM-RL-XII_Tiotropium_Olodaterol_2015-08-15-D-175_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 20.03.2017.

- GOLD – Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (2017). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Stand der Information: Februar 2017. <http://goldcopd.org/download/326/>, letzter Zugriff: 04.07.2017.
- Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, Hart L, Korducki L, De Salvo M (2014). Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat® versus placebo and formoterol twice daily in patients with gOId 2–4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014 9: 697-714.
- Lange P, Aumann JL, Hamilton A, Tetzlaff K, Ting N, Derom E(2014). The 24-Hour Lung Function Time Profile of Olodaterol Once Daily Versus Placebo and Tiotropium in Patients with Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Pulm Respir Med* 4:196.
- MEB – Medicines Evaluation Board in the Netherlands (2014). PUBLIC ASSESSMENT REPORT of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands. Striverdi Respimat 2.5 micrograms, solution for inhalation Boehringer Ingelheim International GmbH, Germany. <https://db.cbg-meb.nl/Pars/h112058.pdf>, letzter Zugriff: 04.07.2017.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2015). Chronic obstructive pulmonary disease: olodaterol. Evidence summary. Stand der Information: Februar 2015. [Nice.org.uk/guidance/esnm54](http://nice.org.uk/guidance/esnm54), letzter Zugriff: 04.07.2017.
- Prescrire International (2016). Olodaterol (Striverdi Respimat®). Just another beta 2-agonist. *Prescrire int* 25 (170): 95.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe, Olodaterol. Stand der Informationen: August 2016. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=52575, letzter Zugriff: 03.05.2017.

4.21 Riociguat

Handelsname: Adempas®	Pharmazeutische Unternehmer:
Indikationen: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie	Bayer/MSD
Pulmonal arterielle Hypertonie	Markteinführung: Mai 2014
ATC-Code: C02KX05	
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 4,5 mg
	O, ▼ 

Bewertung

Riociguat (Handelsname: Adempas®) greift in den Signalweg NO-sGC-cGMP ein, indem es die Bindung endogenem Stickstoffmonoxids (NO) an das Enzym lösliche Guanylatcyclase (*soluble Guanylatcyclase* sGC) stabilisiert sowie unabhängig von NO die sGC direkt stimuliert. Cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP) wiederum beeinflusst intrazellulär den Gefäßtonus, die Proliferation glatter Gefäßmuskulzellen, Fibrose und Inflammation. Bei Hochdruck im Lungenkreislauf (pulmonaler Hypertonie, PH) und dessen Subtyp pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) stellt der NO-sGC-cGMP-Signalweg eine Zielstruktur einer Pharmakotherapie dar (CHMP, 2017; Mutschler et al., 2016).

Die Zulassung erfolgte seitens der amerikanischen Behörde (*Food and Drug Administration*, FDA) in 2013 sowie seitens der europäischen Kommission (*European Commission*, EC) im März 2014 für zwei Subtypen der insgesamt fünf WHO-Gruppen der PH: für die PAH und die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), wobei die Anwendung auf die Funktionsklassen (*Functional Classes*, WHO-FC) II und III von vier der WHO beschränkt wurde (CDER, 2013; CHMP, 2014, 2017). Es handelt sich um seltene Leiden, sodass bereits im Jahr 2007 die Anerkennung als *Orphan*-Arzneimittel erfolgte (COMP, 2007). Riociguat wird als Filmtablette dreimal täglich gegeben, wobei individuell alle zwei Wochen bis zur maximal tolerierten Dosierung von 3x 2,5 mg auftitriert wird.

Zur Begründung der Zulassung von Riociguat legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) der EMA die von ihm gesponserten Phase-III-Studien CHEST-1 (CTEPH, NCT00855465) und PATENT-1 (PAH, NCT00810693) vor sowie Zwischenergebnisse derer unverblindeter Langzeitarme CHEST-2 (NCT00910429) bzw. PATENT-2 (NCT00863681) (CHMP, 2014).

Die Zulassungsstudie CHEST-1 untersuchte multizentrisch, doppelblind, 2:1 randomisiert, placebokontrolliert in Form einer Phase-III-Studie die Effekte von individuell dosiertem Riociguat auf 261 randomisierte, inoperable bzw. nach pulmonaler Enderarterieektomie (PEA) therapierefraktäre Patienten mit CTEPH über 16

Wochen. Als Startdosis wurde Riociguat mit dreimal täglich 1,0 mg definiert, alle zwei Wochen um 0,5 mg auftitriert bis Zeichen von Hypotonie bzw. systolischer Blutdruck <95 mm Hg auftraten bzw. 2,5 mg dreimal täglich erreicht wurden. Bei Anzeichen einer Hypotonie war gemäß Studienprotokoll eine 24-stündige Therapiepause mit nachfolgender Dosisreduktion um 0,5 mg vorgegeben. Primärer Endpunkt war die Verbesserung der Sechsminutengehstrecke (*Six Minute Walk Distance*, 6MWD), sekundäre Endpunkte die Änderung hämodynamischer Parameter, WHO-FC sowie Morbiditäts- bzw. Lebensqualitätsindices (Borg-Dyspnoe-Skala, BDS; fünfdimensionaler Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der EuroQol Group: EQ-5D; *Living with Pulmonary Hypertension*, LPH) zwischen Randomisierung und Woche 16 (Ghofrani et al., 2013a). Statistisch signifikant konnte im primären Endpunkt eine Verbesserung der 6MWD über 39 m unter Verum und unter Placebo eine Abnahme um 6 m dokumentiert werden, sodass von einem Gesamteffekt von 45 m berichtet wird (ClinicalTrials.gov, 2008a; Ghofrani et al., 2013a).

Die multizentrische, offene Verlängerungsstudie CHEST-2 (CHMP, 2014) läuft bis Ende Dezember 2018, Sicherheit und Verträglichkeit bilden nunmehr den primären Endpunkt, die Änderung der 6MWD den sekundären (ClinicalTrials.gov, 2009a). Vorab wurden Zweijahresdaten zu 237 Patienten publiziert, welche 93 % „Gesamtüberleben“ und 82 % „Überleben ohne klinische Verschlechterung“ (*Clinical Worsening-Free Survival*, CWFS) zeigten, obschon bei 129 (54 %) der Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (*Serious Adverse Events*, SAE) auftraten und 14 (6 %) die Therapie aufgrund unerwünschter Arzneimittelereignisse (*Adverse Events*) nicht fortführten (Simonneau et al., 2016).

Bei der Interpretation der Studien, vor allem bei CHEST-1, ist die kurze Studiendauer von 16 Wochen zu berücksichtigen, bei CHEST-2 die Tatsache, dass es sich um einen *open-label* Verlängerungsarm vorselektierter Patienten handelt, dessen Ergebnisse erst ab 2019 veröffentlicht werden. In CHEST-1 konnte keine statistisch signifikante Reduktion der Mortalität gezeigt werden. Als Surrogatparameter der Morbidität hat sich die 6MWD etabliert, im Kontext der PAH bzw. chronischer Lungenerkrankungen geht man von einer minimal klinisch relevanten Differenz (MID) vom >41 m aus, um auf eine Verbesserung zu schließen. Für CTEPH wurde eine MID nicht definiert. Obgleich in CHEST-1 eine statistisch signifikante Mittelwertsdifferenz der 6MWD von 45,7 m gegenüber Placebo gezeigt werden konnte, ist der absolute Effekt für die Patienten als gering zu bewerten, da die Werte weiterhin im pathologischen Bereich liegen (AMB, 2014). Eine Änderung der WHO-FC kann laut EMA als sekundärer Endpunkt in Studien dienen, obwohl die Einstufung subjektiv von Arzt und Patienten abhängig ist. In CHEST-1 konnte statistisch signifikant eine Verbesserung der WHO-FC unter Riociguat 2,5 mg gegenüber Placebo nachgewiesen werden (32,9 % zu 14,9 %). Der sekundäre Endpunkt „Zeit bis zur

klinischen Verschlechterung“ (*Time To Clinical Worsening*, TTCW) ist nach Einschätzung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nicht rational zusammengesetzt und zudem nicht validiert, sodass eine Ableitung der Patientenrelevanz nicht eindeutig möglich ist (G-BA, 2014). Mittels psychophysischem Messsystem BDS konnten Patienten Ermüdungsempfinden und Dyspnoe dokumentieren, in CHEST-1 konnte statistisch signifikant eine Verbesserung um eine dadurch festgelegte Einheit nachgewiesen werden, obschon für CTEPH oder PAH keine Validierung vorlag. Für Effekte auf die Lebensqualität wurden nach EQ-5D eine statistisch signifikante Verbesserung unter Riociguat 2,5 mg gemessen, mittels LPH-Fragebogen konnte dieser Effekt nicht gezeigt werden. Unerwünschte Arzneimittelereignisse wurden nur bis zwei Tage nach Ende der Studienmedikation erhoben, viele unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) leiten sich aus dem Wirkmechanismus von Riociguat ab, jedoch wird besonderes Augenmerk auf Hämoptysis gelenkt. Im Ergebnis leitete der G-BA einen **geringen Zusatznutzen für Patienten mit CTEPH** ab, wobei der Zulassungsstatus als *Orphan*-Arzneimittel sowie die primäre Prüfung einer Durchführung einer PEA an einem der drei deutschen Zentren berücksichtigt werden muss (G-BA, 2014), da diese eine Heilung statt einer Pharmakotherapie ermöglicht.

In der Zulassungsstudie PATENT-1, die der Studie CHEST-1 sehr ähnelt, wurden multizentrisch, doppelblind, nunmehr 4:2:1 randomisiert und placebokontrolliert in Form einer Phase-III-Studie die Effekte von Riociguat in individueller Dosistitration bis zu einer Tageshöchstdosis von dreimal 2,5 mg, Placebo oder 1,5 mg (explorativ, vom G-BA nicht berücksichtigt) an 445 therapienaiven oder vorthera-pierten (Endothelinrezeptorantagonisten ERA bzw. Prostanoiden) Patienten mit PAH über 12 Wochen untersucht. Im Anschluss konnten die Probanden in den *open-label* Langzeitarm PATENT-2 wechseln, der noch bis Dezember 2018 andauern wird (ClinicalTrials.gov, 2009b). In PATENT-1 eingeschlossen waren Patienten mit symptomatischer PAH nach WHO-Gruppe I, ausgeschlossen waren Patienten mit pulmonalem Hochdruck (PH), chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, COPD), unkontrolliertem arteriellem Hochdruck oder Linksherzfehler (ClinicalTrials.gov, 2008b).

Bei der Interpretation von PATENT-1 sind die kurze Studiendauer und ein Vergleich mit Placebo zu berücksichtigen, obgleich mehrere zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) zur Verfügung standen. Es traten zwei (0,8 %) Todesfälle unter 2,5 mg Riociguat und drei (2,4 %) unter Placebo in PATENT-1 auf, woraus sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Mortalität ergab (Ghofrani et al., 2013b). Im primären Endpunkt konnte eine Verbesserung der 6MWD zwischen Randomisierung und Woche 12 um 29,6 m unter 2,5 mg Riociguat und eine Verschlechterung vom 5,6 m im Placebo-Arm, d.h. eine Mittelwertsdifferenz von 35,78 m statistisch signifikant gezeigt werden (Ghofrani et al., 2013b). Der G-BA wertete das Ergebnis,

welches unterhalb der MID von 41 m liegt, als klinisch gering (G-BA, 2014). Als sekundärer Endpunkt zur Morbidität wurde die Änderung der WHO-FC zwischen Randomisierung und Woche 12 erhoben: Unter 2,5 mg Riociguat (20,9 %) konnte statistisch signifikant eine Verbesserung gegenüber Placebo (14,4 %) nachgewiesen werden, wobei eine patientenrelevante Validierung des Surrogatparameters nach Auffassung des G-BA nicht gegeben ist (G-BA, 2014). Auch der Endpunkt TTCW fiel statistisch signifikant zu Gunsten von Riociguat aus, wobei Validierungsstudien zum kombinierten Endpunkt fehlen und für den G-BA die Rationale der Auswahl der einzelnen Parameter nicht zu ersehen war (G-BA, 2014). Mittels BDS konnten statistisch signifikante Effekte von Riociguat auf Veränderung von Dyspnoe und Ermüdungsempfinden gezeigt werden, obgleich der G-BA die absoluten klinischen Effekte für PAH-Patienten als gering bewertete (G-BA, 2014). Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) wurden mittels EQ-5D- und LPH-Fragebogen erfasst, wobei der EQ-5D keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte, der LPH jedoch für die physische und die emotionale Domäne einen statistisch signifikanten Unterschied ergab. Die Erfassung UAE im Rahmen von PATENT-1 dauerte nur bis zwei Tage nach Behandlungsende, unter 2,5 mg Riociguat traten diese bei 89,4 %, unter Placebo bei erstaunlichen 85,7 % auf. Im Ergebnis kommt der G-BA für die **Indikation PAH** zur Bewertung „**geringer Zusatznutzen**“ (G-BA, 2014). Oh, Youn und Kang merken im Jahr 2013 in einem Leserbrief zur Originalpublikation von PATENT-1 an, dass die Prämedikation (ERA und Prostanoiden) in den Efficacy-Analysen und die Gabe oraler Antikoagulantien zu berücksichtigen sind. Archer führt im Editorial der Originalpublikationen von CHEST-1 und PATENT-1 aus, dass bei CTEPH eine PEA die 6MWD um 100 m (unter Riociguat 45,7 m) erhöht, die morbiditätstriggernden Effekte von Riociguat auf die rechtsventrikuläre Leistung im Kontext der pivotalen Studien nicht erfasst wurden, in den Subgruppen in PATENT-1 mit zusätzlicher Gabe von Prostanoiden sich ein größerer Benefit zeigte, 52 % im Placebo-Arm von PATENT-1 keine Therapie der PAH erhielten und hinterfragt die Verbindungen der Autoren mit dem Sponsor kritisch (Archer, 2013).












Die vorzeitig abgebrochene Phase-II-Studie „RISE-IIP“ (Sponsor: Bayer, NCT02138825), welche Riociguat bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie aufgrund idiopathischer interstitieller Pneumonie (PH-IIP) über 26 Wochen prüfte, zeigte Übersterblichkeit und ein erhöhtes Risiko für das Auftreten unerwünschter Effekte in der Riociguat-Gruppe (ClinicalTrials.gov, 2014). Es folgte die Anpassung der Zulassung unter Aufnahme der PH-IIP als Kontraindikation und Kommunikation mittels Rote-Hand-Brief (BfArM, 2016; EMA, 2016).

In der Phase-II-Studie PATENT-PLUS (Sponsor: Bayer, NCT01179334) wurde multizentrisch, doppelblind, 2:1 randomisiert, placebokontrolliert die Gabe von dosisti-

triertem Riociguat zusätzlich zu dreimal täglich 20 mg Sildenafil mit primärem Endpunkt „Änderung des liegend gemessenen Blutdruck vier Stunden nach Arzneimittelgabe“ über zwölf Wochen und anschließender open-label Verlängerung an 17 PAH-Patienten untersucht. Aufgrund dreier Todesfälle und UAE in der Verlängerungsphase wurde die Studie abgebrochen (Galiè et al., 2015). Die Fachinformation führt unter „Gegenanzeigen“ die Kombination mit NO-Donatoren bzw. PDE-5-I als absolute Kontraindikation auf (CHMP, 2017).

Bestrebungen zur Erweiterung der zugelassenen Anwendungsgebiete für Patienten mit angeborenen Herzerkrankungen (Congenital Heart Diseases, PH-CHD), welche der pU mittels einer Subgruppenanalyse der pivotalen Studien PATENT-1 und PATENT-2 erwirken wollte, wurden seitens des pU nach Übermittlung eines Fragenkataloges der EMA eingestellt. Zu beachten ist, dass in diesen Studien nur 8 % der Teilnehmer eine PH-CHD aufwiesen (Bayer Vital GmbH, 2016; CHMP EMA, 2016; Rosenkranz et al., 2015). Aktuell sind in der Datenbank Clinicaltrials.gov 44 Studien mit Riociguat registriert, d.h. die Anwendungsmöglichkeiten des ursprünglich als Arzneimittel zur Therapie seltener Leiden zugelassenen Riociguat wird intensiv untersucht (ClinicalTrials.gov, 2017).

Das BfArM weist im Rahmen der Anwendung von Riociguat auf die Notwendigkeit einer fundierten Diagnostik hin, um die Anwendung des Arzneimittels im Rahmen der gesetzlich zugelassenen Indikationen zu gewährleisten, d.h. ausschließlich in den WHO-Gruppen 1, 1.1, 1.2, 1.4.1 sowie 4 (Mittmann, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Neues Wirkprinzip,  CTEPH: Erstes zugelassenes Arzneimittel;  Chirurgische PEA  weiterhin Therapie der Wahl;  PAH: Weitere Therapieoption	 Mit <i>Orphan</i> -Arzneimittel-Zulassung automatisch  Zusatznutzen zuerkannt, laut G-BA geringes Ausmaß 	 kein Kostenvergleich, da <i>Orphan</i> -Arzneimittel  

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	–	Schwach statistisch signifikant	CTEPH: Possibly helpful PAH: Nothing new	Schrittinnovation

Kosten

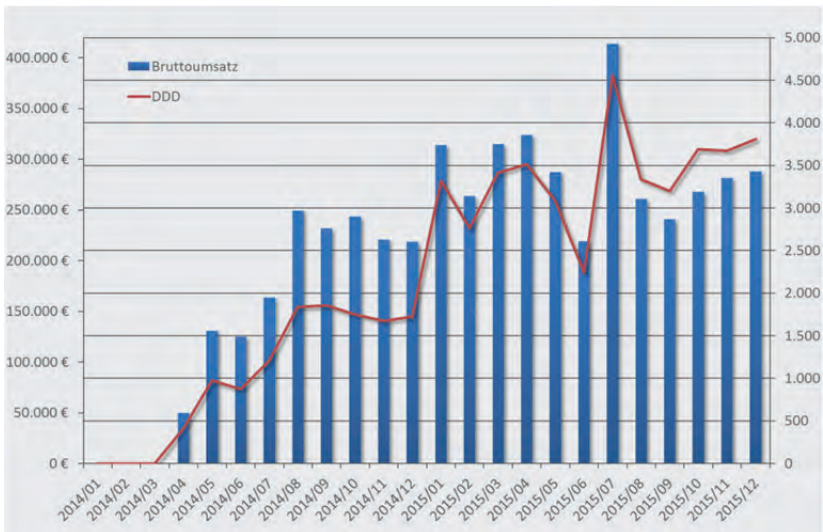
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Riociguat	3x tgl. 1 FTA	365	31.825,50 €

Für PAH Kosten der zVT: s. Kap. 4.17 Macitentan

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Die Verordnungen von Riociguat nehmen ab Markteinführung zu und erreichen zeitgleich mit Publikation des IQWiG-Dossiers der Nutzenbewertung mit ca. 1.800 DDD pro Monat ein erstes Plateau, welches von August 2014 bis Dezember 2014 andauert. Im Januar 2015 steigen die Verordnungen auf ca. 3.400 DDD monatlich und schwanken fortan zwischen 2.800 und 3.500 DDD je Monat. Zeitgleich mit der Publikation des Erstattungsbetrages nach § 130b SGB V erreichen die Verordnungen mit über 4.500 DDD im Juli 2015 den maximalen Wert des 24-monatigen Betrachtungszeitraumes. Abschließend pendelt die Anzahl der Verordnungen zwischen 3.200 und 3.800 DDD monatlich. Die Kosten der Verordnungen entwickeln sich parallel, wobei sich die 20 %ige Senkung des Apothekenverkaufspreises in Folge des Erstattungsbetrages mit Listung in der Lauer-Taxe ab August 2015 deutlich abzeichnet.

Abbildung 4.14: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Riociguat nach Monaten (2014 – 2015)



Quellen

- AMB – Der Arzneimittelbrief (2014). Riociguat zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie. AMB 48.
- Archer (2013). Riociguat for pulmonary hypertension - a glass half full. NEJM 369(4).
- Bayer Vital GmbH (2016). Adempas, INN - riociguat. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Withdrawal_letter/2016/09/WC500212924.pdf, letzter Zugriff: 29.05.2017.
- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2016). Rote Hand Brief zu Adempas (Riociguat). <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2016/rhb-adempas.html>, letzter Zugriff: 24.05.2017.
- CDER – Center for Drug Evaluation and Research (2013). Approval Letter Application Number: 204819Orig1s000. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204819Orig1s000TOC.cfm, letzter Zugriff: 24.05.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014). Adempas - SMOP. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002737/WC500160094.pdf, letzter Zugriff: 26.05.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014). Assessment report: Adempas, INN- riociguat. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002737/WC500165036.pdf, letzter Zugriff: 26.05.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2016). EMA CHMP Withdrawal of the application for a change to the marketing authorisation for Adempas, INN - riociguat. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2016/09/WC500212922.pdf, letzter Zugriff: 26.05.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2017). EMA SMPC Adempas, INN- riociguat. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_information/human/002737/WC500165034.pdf, letzter Zugriff: 26.05.2017.
- ClinicalTrials.gov (2008a). CHEST-1 NCT00855465. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00855465?term=nct00855465&rank=1>, letzter Zugriff: Mai 2017.
- ClinicalTrials.gov (2008b). PATENT-1 NCT00810693. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00810693?term=nct00810693&rank=1>, letzter Zugriff: Mai 2017.
- ClinicalTrials.gov (2009a). CHEST-2 NCT00910429. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00910429?term=nct00910429&rank=1>, letzter Zugriff: Mai 2017.
- ClinicalTrials.gov (2009b). PATENT-2 NCT00863681. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00863681?term=nct00863681&rank=1>.
- ClinicalTrials.gov (2014). RISE-IIP NCT02138825. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02138825?show_locs=Y§=X0123456#all, letzter Zugriff: 31.05.2017.
- ClinicalTrials.gov (2017). Suche: "Riociguat". <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=riociguat&pg=1>, letzter Zugriff: 31.05.2017.
- COMP – Committee for Orphan Medicinal Products (2007). Public summary of opinion on orphan designation [Riociguat]. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC50006390.pdf, letzter Zugriff: 29.05.2017.

- EMA – European Medicines Agency (2016). RISE-IIP.
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/06/WC500209316.pdf, letzter Zugriff: 06.06.2017.
- Galiè N, Müller K, Scalise AV, Grünig E (2015). PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 45(5):1314-1322.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Riociguat. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2978/2014-10-16_AM-RL-XII_Riociguat_2014-05-01-D-103_TrG.pdf, letzter Zugriff: 24.05.2017.
- Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH et al. (2013a). Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *NEJM* 369:319-329.
- Ghofrani HA, Galiè, Grimminger, Grünig, Humbert, Jing, Keogh, Langen, Kilama, Fritsch, Neuser, Rubin (2013b). Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *NEJM* 369 4.
- Ghofrani, Simonneau, Rubin (2013). Riociguat for pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine* 369 23.
- Mittmann (2016). Riociguat (Adempas) bei pulmonaler Hypertonie- genaue Diagnostik entscheidend. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 7 03-2016.
- Mutschler E, Geisslinger G, Menzel S, Ruth P, Schmidt A (2016). *Pharmakologie kompakt*. Stuttgart. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Oh J, Youn JC, Kang SM (2013). Riociguat for Pulmonary Hypertension. *NEJM* 2013 369:2266-2268.
- Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M, Ivy D, Frey R, Fritsch A et al. (2015). Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart* 101(22):1792-1799.
- Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Jansa P, Kim NH et al. (2016). Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Lancet Respiratory Medicine* 4(5):372-380.

4.22 Siltuximab

Handelsname: Sylvant®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Castleman-Krankheit	Janssen-Cilag
ATC-Code: L04AC11	Markteinführung: Juni 2014
Darreichungsform: Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	DDD: 37 mg
	O, ▼

Bewertung

Siltuximab (Sylvant®) ist ein chimärer (human-murin) monoklonaler Antikörper, der lösliches humanes Interleukin-6 (IL-6) spezifisch und mit hoher Affinität bindet und dadurch dessen Interaktion sowohl mit löslichen als auch mit membrangebundenen humanen IL-6-Rezeptoren verhindert (Fachinformation Sylvant®, 2016). Das entzündungsfördernde Zytokin Interleukin-6 wird von verschiedenen Zelltypen, vor allem des Immunsystems, produziert und ist beteiligt an einer Vielzahl physiologischer Prozesse, wie beispielsweise der Teilung und Differenzierung hämatopoetischer Vorläuferzellen sowie von B-Zellen (einschließlich ihrer terminalen Differenzierung und Stimulation von IgM- und IgG-Synthese), der Differenzierung von Nervenzellen, der Angiogenese und der Bildung von Akute-Phase-Proteinen in der Leber (Chen & Chen, 2015). Erhöhte IL-6 Spiegel sind nachweisbar sowohl im Zusammenhang mit Infekten und Traumata als auch bei Autoimmun- und Tumorerkrankungen.

Das Orphan-Arzneimittel ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multizentrischer Castleman-Krankheit (*Multicentric Castleman's Disease*, MCD), die HIV- und HHV-8 (humanes Herpesvirus-8)-negativ sind.

Die empfohlene Dosis beträgt 11 mg/kg Körpergewicht und wird als intravenöse Infusion in dreiwöchigem Behandlungszyklus verabreicht.




In Deutschland und Europa gab es bislang keine für die Indikation MCD zugelassenen Arzneimittel. Der nicht gegen Interleukin-6 selbst, sondern gegen den IL-6-Rezeptor gerichtete monoklonale Antikörper Tocilizumab (RoActemra®) wird in Europa seit 2009 zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis eingesetzt. In Japan hat der Wirkstoff schon seit 2005 eine Zulassung für die multizentrische Castleman-Krankheit; in Frankreich wurde 2014 der *Off-Label*-Gebrauch bei bestimmten Formen dieser Erkrankung genehmigt (Prescrire, 2016).

Die vom Hersteller gesponserte Zulassungsstudie (MCD2001) bei 79 MCD-Patienten ist eine multizentrische, doppelblinde, 2:1-randomisierte, placebokontrollierte Phase-II-Studie, die zuvor negativ auf HIV- und HHV-8 getestet wurden

(van Rhee et al., 2014). Alle Patienten erhielten als Basis eine symptomatische *Best-Supportive-Care* (BSC)-Behandlung, der Verum-Arm (n=53) zusätzlich Siltuximab, der Vergleichsarm (n=26) eine Placebo-Infusion. Bei Therapieversagen wurde entblindet, danach war ein *Crossover* vom Placebo- in den Verum-Arm möglich. Primärer Endpunkt war das dauerhafte Ansprechen der Tumore der Lymphknoten und der Symptome über einen Zeitraum von mindestens 18 Wochen ohne ein Therapieversagen. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Zeit bis zum Therapieversagen, das Gesamtüberleben nach einem Jahr, die Verbesserung der Symptome sowie die Verträglichkeit. Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) wurde mittels der körperlichen und der psychischen Summenskala des Gesundheitsfragebogens SF-36 erfasst. Während in der Placebogruppe kein Ansprechen festgestellt werden konnte, sprachen 18 der 53 Patienten bzw. 34 % im Siltuximab-Arm dauerhaft auf die Behandlung an. Die mittlere Zeit bis zum Therapieversagen lag in der Placebogruppe bei 134 Tagen; in der Verumgruppe wurde dieser sekundäre Endpunkt im Beobachtungszeitraum nicht erreicht. Der Median des Gesamtüberlebens wurde in beiden Gruppen nicht erreicht. Die Hälfte der Patienten der Placebo-Gruppe wechselte nach Therapieversagen in den Siltuximab-Arm. Häufig auftretende, aber nicht schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) von Siltuximab waren Hautjucken, Exanthem, Infektionen der oberen Atemwege und lokale Ödeme. Die Rate der schwerwiegenden UAE (Grad ≥ 3), z.B. Fatigue und Nachtschweiß, lag im Siltuximab-Arm nicht höher als im Kontrollarm. Auch bezüglich der Fatigue als Symptom mit starkem Einfluss auf die Lebensqualität gab es keinen Unterschied zwischen beiden Studienarmen. Nach dem *Cut-off* für die primäre Analyse konnten Patienten des Siltuximab-Arms die Therapie in der noch laufenden unkontrollierten Extensionsstudie MCD2002 zur Langzeitbeobachtung fortsetzen. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse nach einer mittleren Behandlungsdauer von 5 Jahren erhielten alle 19 Patienten weiterhin ohne Therapieunterbrechung Siltuximab und waren rezidivfrei; Hinweise auf eine kumulative Toxizität von Siltuximab gab es nicht (van Rhee et al., 2015).

Der G-BA konstatiert einen aufgrund der unzureichenden wissenschaftlichen Datenlage **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** (G-BA, 2014). Obwohl sich für den primären Endpunkt „dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen“ ein Vorteil von Siltuximab zeigt, bewertet der G-BA wegen des Fehlens standardisierter Remissionskriterien für MCD-Patienten nicht das Ausmaß des Zusatznutzens. Bei den von Patienten berichteten Endpunkten zur Verbesserung der Symptome zeigt sich kein Unterschied zwischen Verum- und Kontroll-Arm, in Bezug auf die Verbesserung der HRQoL ergibt sich ein geringer Vorteil von Siltuximab nur hinsichtlich der psychischen, nicht aber der körperlichen Symptomatik. Eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht möglich, da zum einen bei den Ergebnis-

sen hinsichtlich der UAE nicht sicher unterschieden werden kann zwischen Krankheitssymptomen und unerwünschten Nebenwirkungen. Zum anderen ist nicht auszuschließen, dass aus dem Design der Phase-II-Studie – mit der Möglichkeit eines frühen *Cross over* (Wechsels) in den Verum-Arm – eine Verzerrung der Ergebnisse resultiert.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>erster zugelassener Wirkstoff zur Behandlung der multizentrischen Castleman-Krankheit</p>	 <p>unklare Datenlage; Vergleich nur gegenüber Placebo und nicht gegenüber anderen remissionsinduzierenden Therapieformen</p>	 <p>kein Kostenvergleich, da <i>Orphan</i>-Arzneimittel</p>

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	–	–	possibly helpful	–

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Siltuximab	11 mg/kg KG alle drei Wochen	17,38	87.695,25 €

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten wurden keine Versorgungsanalysen von Siltuximab erstellt.

Quellen

Chen R, Chen B (2015). Siltuximab (CNTO 328): a promising option for human malignancies. *Drug Des Devel Ther* 9: 3455-3458.

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

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Siltuximab – Gemeinsamer Bundesausschuss. www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/122/#tab/nutzenbewertung, letzter Zugriff: 30.03.2017.

Fachinformation Sylvant (2016). FachInfo-Service. www.fachinfo.de/suche/sylvant, letzter Zugriff: 16.03.2017.

Prescrire International (2016). New Products. Siltuximab (Sylvant®) *Prescrire Int* 25 (169): 61-64.

van Rhee F, Casper C, Voorhees PM, Fayad LE, van de Velde H, Vermeulen J et al. (2015). A phase 2, open-label, multicenter study of the long-term safety of siltuximab (an anti-interleukin-6 monoclonal antibody) in patients with multicentric Castleman disease. *Oncotarget* 6(30): 408-419.

van Rhee F, Wong RS, Munshi N, Rossi JF, Ke XY, Fosså A et al. (2014). Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 15(9): 966-974.

4.23 Simeprevir

Handelsname Olysio®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Chronische Hepatitis C	Janssen Cilag
ATC-Code: J05AE14	Markteinführung: Juni 2014
Darreichungsform: Hartkapseln	DDD: 0,15 g oral ▼

Bewertung

Mit Simeprevir (Olysio®) wurde 2014 nach Telaprevir und Boceprevir ein weiterer Proteaseinhibitor zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) zugelassen. Simeprevir kann laut Zulassung hierzulande bei HC-Virus (HCV)-Infektionen der Genotypen (GT) 1 und 4 eingesetzt werden.

Schon vor Behandlungsbeginn wurde bei 6 von 8 Studienpatienten das Auftreten resistenter Virusvarianten (Q80K) gegenüber Simeprevir beobachtet. Dieser virale Polymorphismus lässt die Ansprechraten auf Simeprevir bei bestimmten Patientenkollektiven deutlich absinken. Aus diesem Grund wird vor Behandlungsbeginn ein Test auf NS3-Q80K-Polymorphismus empfohlen, wenn Simeprevir zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei HCV-GT 1a-Patient eingesetzt werden soll oder wenn bereits eine Leberzirrhose vorliegt (Fachinformation Olysio®, 2016, Manns et al., 2014).

Zulassungsrelevant waren drei randomisierte herstellergesponserte Studien (PROMISE, Forns et al., 2014; QUEST 1, Jacobson et al., 2014; QUEST 2, Manns et al., 2014). In diesen Studien wurden die Effekte der Tripeltherapie bestehend aus Simeprevir, Peginterferon und Ribavirin auf chronische Infektionen mit dem HCV-GT 1 untersucht. Als Vergleichsgruppe diente die duale Standardtherapie aus Peginterferon und Ribavirin. Bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten lag die virologische Ansprechrate zwölf Wochen nach Behandlungsende unter Simeprevir-basierter Behandlung bei 80 % versus 50 bzw. 35 % unter Standardbehandlung. Des Weiteren liegt eine offene randomisierte Studie der Phase IIa vor, in der ein Interferon-freies Behandlungsregime bestehend aus Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir getestet wurde (COSMOS, Lawitz et al., 2014) sowie eine unkontrollierte, offene Studie Phase-III an einem HIV-koinfizierten Patientenkollektiv (Dieterich et al., 2014). Auch in diesen Untersuchungen werden bei therapienaiven wie auch bei therapieerfahrenen GT 1-Trägern hohe virologische Ansprechraten erreicht. Allerdings enthielten die Untersuchungen keine geeigneten Daten, um den Einfluss von Simeprevir auf die Lebensqualität abschätzen zu können.

Anhand der vorliegenden Untersuchungsdaten beschreibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Jahr 2014 den Zusatznutzen von Simeprevir für die unter-




schiedlichen Patientengruppen wie folgt: Für **therapienaive wie auch therapieerfahrene Patienten mit GT 1** wird aufgrund der deutlichen Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens für die Simeprevir-basierte Tripeltherapie gegenüber der dualen Standardtherapie ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** festgestellt. Für vorherige **Non-Responder** trifft dies ebenfalls zu, wenn eine Simeprevir-basierte Tripeltherapie mit einer Tripeltherapie auf Basis von Boceprevir oder Telaprevir verglichen wird. Als Begründung wird hier eine deutliche Reduktion therapiebedingter schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelereignisse (UAE) durch Simeprevir angegeben. Sowohl bei **therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit GT 4** wie auch bei solchen mit **Hepatitis C GT 1- oder 4-HIV-Koinfektionen** wird der Simeprevir-basierten Tripeltherapie ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** attestiert, da im Vergleich zur dualen Standardtherapie die Behandlungsdauer relevant verkürzt und damit die Interferon-basierte Nebenwirkungsrate verringert werden kann (G-BA, 2014).

Aktuelle Metaanalysen bestätigen die Wirksamkeit von Simeprevir bei cHc. So liegt das dauerhafte virologische Ansprechen unter Tripeltherapie mit Simeprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin bei HCV-GT 1 zwölf Wochen nach Behandlungsende höher als unter der Standardbehandlung mit Peginterferon + Ribavirin ohne dass die Verträglichkeit abnimmt. Allerdings liegen für eine abschließende Einschätzung des Nebenwirkungsprofils von Simeprevir insbesondere im Hinblick auf seltene unerwünschte Ereignisse oder seine Langzeitverträglichkeit immer noch zu wenige Studiendaten vor (Qu et al., 2016). Eine Überlegenheit gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin ergibt sich für die Tripeltherapie mit Simeprevir auch bei Patienten mit HCV/HIV-Koinfektionen (Andersohn et al., 2016). Allerdings stützen sich diese Ergebnisse auf historische Vergleiche. Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen ist bei Patienten ohne Zirrhose zu Therapiebeginn im historischen Vergleich zwölf Wochen nach Behandlungsende auch mit der gemeinsamen Verabreichung von Simeprevir mit Sofosbuvir zu erreichen – unabhängig vom Nachweis von Q80K-Varianten (Kwo et al., 2016).

Nach den Ergebnissen eines indirekten Vergleiches steigt bei der Behandlung von HCV-GT 4 das virologische Ansprechen mit dem Zusatz von Simeprevir zur Basis-therapie mit Peginterferon + Ribavirin an (Van Sanden et al., 2016). Eine aktuelle Einzelstudie zeigt für die duale Virustatikabehandlung mit Simeprevir + Sofosbuvir bei HCV-Infektion-GT 4 nach zwölf Behandlungswochen ein hohes virologisches Ansprechen von 100 % bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose (El Raziky et al., 2017).

Untersuchungen legen nahe, dass durch die Behandlung mit direkt antiviral-wirkenden Mitteln eine bereits vorliegende Hepatitis-B-Erkrankung reaktiviert

werden kann. Bei Koinfektion hemmt das HCV die Replikation von Hepatitis-B-Viren. Unter spezifischer antiviraler Hepatitis-C-Behandlung entfällt diese Hemmfunktion. Seit Ende 2016 fordert daher die Europäische Medizin-Agentur (*European Medicines Agency, EMA*) vor einer HCV-Behandlung ein Screening auf Hepatitis-B-Koinfektion (EMA, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Weiterer Proteaseinhibitor	 Gegenüber anderen Virustatika keinen klaren Zusatznutzen	 teurer im Vergleich zum bis dahin üblichen PEG-basierten Regime

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
B	Mittel der Reserve	–	Possibly helpful	Analogpräparat

Kosten

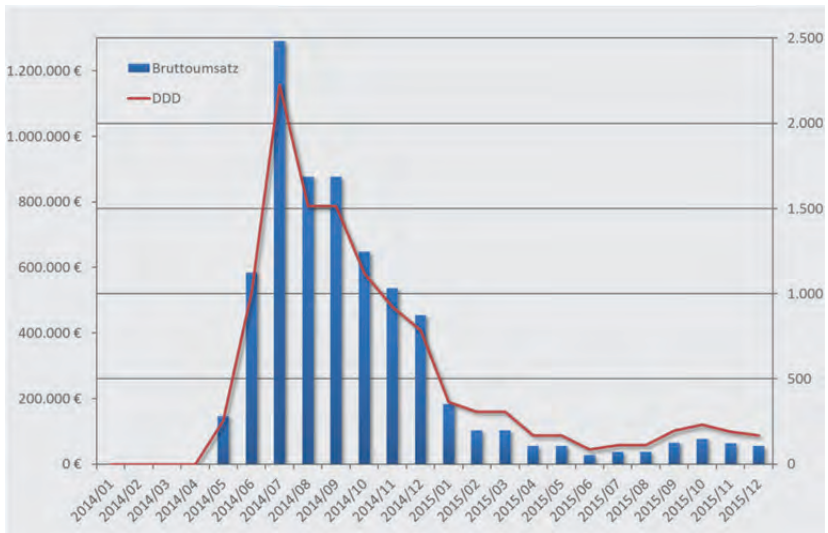
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Tagestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Simeprevir	1x tgl.	84 Tage	334,27 €
In Kombination mit:			
Sofosbuvir	1x tgl.	84 – 168 Tage	600,31 €
Boceprevir	3x tgl. 800 mg	196 – 336 Tage	112,36 €
Telaprevir	3x tgl. 750 mg	84 – 336 Tage	334,27 €
Ribavirin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

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

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Nach der Markteinführung im Mai 2014 stiegen die Verordnungszahlen von Simeprevir rasch an und erreichten bereits zwei Monate später ihren Höhepunkt (Abbildung 4.14). Der nachfolgende deutliche Rückgang der Verordnungen im Jahr 2015 ist weniger mit dem substanzspezifischen Ergebnis der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA als vielmehr durch die zahlreichen Marktbewegungen im Arzneimittelsegment „chronische Hepatitis C“ im Zulassungsjahr 2014 zu erklären. Durch die Zulassung diverser Fixkombinationen stehen mittlerweile therapeutisch überlegene Alternativen mit vereinfachtem Einnahmeregime zur Verfügung (vgl. Kapitel 4.16 und 4.25).

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



Quellen

- Andersohn F, Claes AK, Kulp W, Mahlich J, Rockstroh JK (2016). Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a meta-analysis and historical comparison. *BMC Infect Dis* 16: 10.
- Atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2017). Bewertung: Simeprevir. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Simeprevir&ord=uaw>, letzter Zugriff: 10.05.2017.
- Dieterich D, Rockstroh JK, Orkin C, Gutiérrez F, Klein MB, Reynes J et al. (2014). Simeprevir (TMC435) With Pegylated Interferon/Ribavirin in Patients Coinfected With HCV Genotype 1 and HIV-1: A Phase 3 Study. *Clin Infect Dis* 9 (11): 1579-1587.
- El Raziky M, Gamil M, Ashour MK, Sameea EA, Doss W, Hamada Y et al. (2017). Simeprevir plus sofosbuvir for eight or 12 weeks in treatment-naïve and treatment-experienced hepatitis C virus genotype 4 patients with or without cirrhosis. *J Viral Hepat* 2017. 24 (2):102-110.
- EMA – European Medicines Agency (2016). Direct-acting antivirals for hepatitis C: EMA confirms recommendation to screen for hepatitis B Further studies needed to assess risk of liver cancer with these medicines. [EMA/824717/2016. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/12/WC500218204.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/12/WC500218204.pdf), letzter Zugriff: 10.02.2017.
- Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P et al. (2014). Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a Phase III trial. *Gastroenterology* 146 (7): 1669-1679.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Simeprevir. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/118/>, letzter Zugriff: 09.02.2017.
- Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV et al. (2014). Simeprevir with pegylated interferon α 2a + ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1) (2014). A Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 384 (9941): 403-4013.
- Fachinformation OLYSIO® (2016). Fachinformation OLYSIO® 150 mg Hartkapseln. Stand der Information: August 2016.
- Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Bernstein D, Etkorn K, Rojter S et al. (2016). Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. *Hepatology* 64: 370-380.
- Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A et al. (2014). Simeprevir + sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 384 (9956): 1756-1765.
- Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y et al. (2014). Simeprevir with pegylated interferon α 2a or 2b + ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2) - a randomised, double-blind, placebo-controlled Phase III trial. *Lancet* 384 (9941): 414-426.
- Prescrire International (2015). Simeprevir. Chronic hepatitis C: an option for some patients. *Prescrire Int* 24 (160): 120.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2014). Simeprevir | Olysio® | 83 | 2014. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=53129, letzter Zugriff: 10.05.2017.
- Qu Y, Li T, Wang L, Liu F, Ye Q (2016). Efficacy and safety of simeprevir for chronic hepatitis virus C genotype 1 infection: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 40(2): 203-212.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2015*. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Van Sanden S, Pisini M, Duchesne I, Mehnert A, Belsey J (2016). Indirect comparison of the antiviral efficacy of peginterferon alpha 2a plus ribavirin used with or without simeprevir in genotype 4 hepatitis C virus infection, where common comparator study arms are lacking: a special application of the matching adjusted indirect comparison methodology. *Curr Med Res Opin* 32(1): 147-154.

4.24 Simoctocog alfa

Handelsname: Nuwiq®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Hämophilie A	Octapharma AB
ATC-Code: B02BD17	Markteinführung: November 2014
Darreichungsform: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	DDD: 500 I.E.

Bewertung





Simoctocog alfa (Nuwiq®) ist ein rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII, der in genetisch veränderten menschlichen embryonalen Nierenzellen hergestellt wird. Im Hinblick auf den Wirkungsmechanismus gibt es keine Unterschiede zu aus Plasma isoliertem humanen Faktor VIII (EMA, 2014). Das Fertigarzneimittel, das nach Rekonstitution intravenös verabreicht wird, steht in vier verschiedenen Konzentrationen zur Verfügung. Simoctocog alfa ist zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A bei allen Altersgruppen zugelassen. Die zu verabreichende Dosis hängt vom Schweregrad des Faktor-VIII-Mangels, Art der Behandlung (Bedarfstherapie oder Prophylaxe), Ort und Ausmaß der Blutung und dem klinischen Zustand des Patienten ab.

Bisher liegen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Simoctocog alfa nur Daten aus herstellergesponserten Studien mit Patienten vor, die bereits zuvor mit Faktor-VIII-Präparaten behandelt wurden. Die Wirksamkeit belegte der Pharmazeutische Unternehmer (pU) mit drei unkontrollierten Studien (GENA-01, GENA-03, GENA-08) an insgesamt 135 Patienten (Erwachsene, Kinder und Jugendliche), die die Akutbehandlung von Blutungsepisoden beziehungsweise eine prophylaktische Gabe untersuchten (Klukowska et al., 2016; Lissitchkov et al., 2016; Tiede et al., 2016). Bei der Mehrzahl (je nach Studie zwischen 82 und 100 %) der insgesamt rund 1.100 Blutungsepisoden wurde die Wirksamkeit von Simoctocog alfa nach vorgegebenen Kriterien als ausgezeichnet oder gut bewertet. Während der prophylaktischen Behandlung traten bei Jugendlichen und Erwachsenen im Mittel 0,2 Blutungsepisoden pro Monat auf, bei Kindern 0,3 Blutungsepisoden pro Monat. Vergleiche mit anderen Faktor-VIII-Präparaten sowie Daten zur Lebensqualität fehlen bisher. Ebenso gibt es keine Erfahrungen mit der Behandlung von Patienten, die bisher keine Faktor-VIII-Präparate erhalten hatten, sowie von Jugendlichen, die älter als 14, aber jünger als 18 Jahre sind (EMA, 2014).

Daten zur Sicherheit liegen für rund 16.000 verabreichte Einzeldosen vor, der längste Erfahrungsumfang beträgt rund 65 Wochen. Als unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) traten in den Zulassungsstudien gelegentlich Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien, Mundtrockenheit, Rückenschmerzen und Entzündungen

oder Schmerzen an der Injektionsstelle auf (EMA, 2014). Als neuer Wirkstoff steht Simoctocog alfa unter zusätzlicher Überwachung (schwarzes Dreieck). Im Juli 2016 startete die EMA ein Risikobewertungsverfahren für alle Faktor-VIII-Produkte im Hinblick auf die Entwicklung neutralisierender Antikörper, die die Wirksamkeit der Gerinnungsfaktoren verringern (EMA, 2016).

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung war **kein Zusatznutzen** feststellbar, da der pU keine geeigneten Daten vorlegte (G-BA, 2015).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Weitere Therapieoption für Patienten mit Hämophilie A (Prophylaxe und Behandlung von Blutungsepisoden)	 Keine therapeutisch relevanten Vorteile, es fehlen Vergleichsstudien mit anderen Faktor-VIII-Präparaten	 teils günstiger, teils teurer als zVT 

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Simoctocog alfa	20 i.E /kg / 1.440 i.E ¹	122	160.125,00 € ²
	20 i.E /kg / 1.440 i.E ¹	183	240.187,50 € ²
	40 i.E /kg / 2.880 i.E ¹	122	320.250,00 € ²
	40 i.E /kg / 2.880 i.E ¹	183	480.375,00 € ²
Vergleichstherapie			
Turoctocog alfa	20 i.E /kg / 1.440 i.E ¹	156	194.220,00 € ²
	20 i.E /kg / 1.440 i.E ¹	183	227.835,00 € ²
	50 i.E /kg / 2.880 i.E ¹	156	388.440,00 € ²
	50 i.E /kg / 2.880 i.E ¹	183	455.670,00 € ²
Fortsetzung auf nächster Seite			

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
Octocog alfa	20 i.E /kg / 1.440 i.E ¹	122	151.890,00 € ²
	20 i.E /kg / 1.440 i.E ¹	183	227.835,00 € ²
	40 i.E /kg / 2.880 i.E ¹	122	303.780,00 € ²
	40 i.E /kg / 2.880 i.E ¹	183	455.670,00 € ²
Moroctocog alfa	20 i.E /kg / 1.440 i.E ¹	122	177.510,00 € ²
	20 i.E /kg / 1.440 i.E ¹	183	266.265,00 € ²
	40 i.E /kg / 2.880 i.E ¹	122	355.020,00 € ²
	40 i.E /kg / 2.880 i.E ¹	183	532.530,00 € ²

¹Dosierung pro Behandlung für Erwachsene: 20 i.E bis 40 i.E /kg = 1 440 i.E - 2880 i.E bei 72 kg

²Preisberechnungen beruhen lediglich auf dem Herstellerabgabepreis; Großhandelszuschläge unberücksichtigt

Ausgewählte Versorgungsanalysen

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

Quellen

EMA – European Medicines Agency (2014). European Assessment Report: Nuwiq.
www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002813/human_med_001781.jsp&id=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 04.07.2017.

EMA – European Medicines Agency (2016). Review of factor VIII medicines and risk of developing inhibitors in patients starting treatment for haemophilia A.
www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Factor_VIII/human_referral_prac_000060.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f, letzter Zugriff: 15.02.2017.

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

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Simoctocog alfa. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/148/>, letzter Zugriff: 15.02.2017.

Klukowska A, Szczepański T, Vdovin V, Knaub S, Jansen M, Liesner R (2016). Novel, human cell line-derived recombinant factor VIII (Human-cl rhFVIII, Nuwiq[®]) in children with severe haemophilia A: efficacy, safety and pharmacokinetics. Haemophilia 22(2): 232-239.

Lissitchkov T, Hampton K, von Depka M, Hay C, Rangarajan S, Tuddenham E et al. (2016). Novel, human cell line-derived recombinant factor VIII (human-cl rhFVIII; Nuwiq[®]) in adults with severe haemophilia A: efficacy and safety. Haemophilia 22(2): 225-231.

PZ – Pharmazeutische Zeitung (2016). Arzneistoffe: Simoctocog alfa | Nuwiq[®] | 16 | 2014. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=55377, letzter Zugriff: 18.04.2017.

Tiede A, Oldenburg J, Lissitchkov T, Knaub S, Bichler J, Manco-Johnson MJ (2016). Prophylaxis vs. on-demand treatment with Nuwiq[®] (Human-cl rhFVIII) in adults with severe haemophilia A. Haemophilia 22(3): 374-380.

4.25 Sofosbuvir

Handelsname: Sovaldi®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Chronische Hepatitis C	GILEAD Sciences GmbH
ATC-Code: J05AX15	Markteinführung: Februar 2014
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 0,4 g oral 

Bewertung

Sofosbuvir (Sovaldi®) bot bei der Marktzulassung 2014 als RNA-abhängiger RNA-NS5B-Polymerasehemmstoff ein neuartiges Wirkprinzip für die Behandlung einer chronischen Hepatitis C (cHC). Als Kombinationspartner standen zum damaligen Zeitpunkt in erster Linie (Peg)Interferone und Ribavirin zur Verfügung. Mittlerweile hat sich der Markt direkt antiviral wirkender Mittel weiter entwickelt und es wurden in Abhängigkeit vom zugrundeliegenden Genotyp (GT) neue, besser wirksame und verträglichere Therapieregime bei cHC etabliert.

Sofosbuvir ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der cHC bei Erwachsenen zugelassen. Gemäß der Zulassung werden bei HC Virus (HCV)-Infektionen vom GT 1, 3, 4, 5 und 6 als regelhafte Kombinationspartner Ribavirin und Peginterferon alfa angegeben. Ein Verzicht auf Peginterferon alfa ist dann möglich, wenn eine Behandlung mit diesem im individuellen Fall nicht angemessen ist oder nicht vertragen wird. Handelt es sich um eine HCV-Infektion vom GT 2, ist die Anwendung von Sofosbuvir allein mit Ribavirin ausreichend. Die Dauer der Behandlung liegt in der Regel bei zwölf Wochen; wenn bereits eine hohe Ausgangsviruslast oder fortgeschrittene Krankheitsstadien vorliegen, sind es 24 Wochen (Fachinformation Sovaldi, 2016; EMA, 2013).

Das Mittel ist zur Erstbehandlung wie auch zur Re-Therapie einsetzbar (DGVS, 2016). Seine therapeutische Wirksamkeit für HCV-Infektionen GT 1, 2 und 3 ist in den zugelassenen Therapieregimen in verschiedenen klinischen Studien nachgewiesen. Von allen neu zugelassenen Wirkstoffen gegen cHC bietet Sofosbuvir die breiteste Beleglage bezüglich der verschiedenen Virusgenotypen. Allerdings liegen für das Mittel nur wenige Studien im direkten Vergleich mit den vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für die frühe Nutzenbewertung festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) vor. In den für die Zulassung relevanten, herstellergesponserten Studien wurde Sofosbuvir in Abhängigkeit vom zugrundeliegenden GT als Kombination zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin oder als Interferon-freies Therapieregime nur in Kombination mit Ribavirin gegen die duale Standardtherapie bestehend aus Peginterferon alfa und Ribavirin geprüft. Nicht alle Studien waren verblindet oder mehrarmig (NEUTRINO, Lawitz et al., 2013; FISSION, Lawitz et al., 2013; POSITRON, Jacobson et al., 2013; FUSION, Ja-

cobson et al., 2013). Bei den GT 1, 2 und 4 bis 6 lag das anhaltende virologische Ansprechen nach zwölf Behandlungswochen unter den Sofosbuvir-Therapieeregimen über 90 %. Bei therapie-naiven Patienten mit Hepatitis C GT 3 lagen die Ansprechraten nach 24 Behandlungswochen ebenfalls bei über 90 %. Demgegenüber zeigten therapieerfahrene Patienten mit Hepatitis C GT 3 nach dieser Behandlungsdauer etwas niedrigere Ansprechraten (VALENCE, Zeusem et al., 2014). Aufgrund unzureichender Untersuchungsdaten lassen sich in Bezug auf die GT 4, 5 und 6 für Sofosbuvir im Rahmen seiner Zulassung keine validen Aussagen bzgl. seines therapeutischen Stellenwerts treffen (Prescrire, 2015). Wie sich Sofosbuvir in den Zulassungsstudien auf die Lebensqualität der Behandelten auswirkte, wurde mittlerweile auch – finanziell durch den Hersteller unterstützt - metaanalytisch ausgewertet. Danach gibt es Hinweise darauf, dass die Behandlung mit Interferon-freien, Sofosbuvir-basierten Regimen nur einen schwach positiven Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten hat. Interferon-basierte Regime wirken sich dagegen tendenziell negativ auf die Lebensqualität der Anwender aus (Stepanova et al., 2014).

Sofosbuvir durchlief Ende 2014 nach den Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir als drittes der neuen Hepatitis-C-Mittel die frühe Nutzenbewertung. Bei folgenden Patientengruppen konnte der G-BA auf Basis der Evidenzbegutachtung durch das IQWiG für Sofosbuvir einen Zusatznutzen feststellen (G-BA, 2014):




Gegenüber der zVT wird für eine Sofosbuvir-basierte Tripeltherapie aufgrund der Verkürzung der Therapiedauer und der damit einhergehenden besseren Verträglichkeit bei **therapie-naiven Patienten mit HCV GT 1** ohne bzw. mit Zirrhose ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** attestiert. Bei **therapie-naiven Patienten mit HCV GT 2** wird für die duale Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin im Vergleich zur Peginterferon-basierten zVT ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gesehen. Bei **therapieerfahrenen Patienten** ergibt sich aufgrund der zugrundeliegenden Datenqualität lediglich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**. Dies wird mit der Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR), der Möglichkeit eines Interferon-freien Therapieeregime und der damit verbundenen relevanten Vermeidung unerwünschter Arzneimittelereignisse (UAE) begründet. Für die duale Therapie Sofosbuvir und Ribavirin besteht gegenüber der Peginterferon-basierten zVT bei **therapie-naiven wie auch bei therapieerfahrenen Patienten mit HCV GT 3** aufgrund der Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie und der damit einhergehenden Vermeidung Interferon-bedingter UAE ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**. Für eine Sofosbuvir-basierte Tripeltherapie sowie für die duale Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin wird gegenüber der zVT mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei **Patienten**

ten mit HCV GT 1 bis 6-HIV-Koinfektion ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gesehen.

Die Bewertung in der Kategorie (Zusatz-)Nutzen zeigt aufgrund des unterschiedlichen Nutzenprofils in den einzelnen Subgruppen "gelb". Für ausgewählte Patientengruppen wäre zum Zeitpunkt der Markteinführung jedoch eine "grüne Ampel" gerechtfertigt gewesen, da mit Sofosbuvir erstmals eine hoch wirksame, Interferon-freie Therapieoption (für einzelne HCV-Genotypen) zur Verfügung stand.

Mittlerweile liegen zahlreiche Studienergebnisse zur therapeutischen Wirksamkeit alternativer Therapieregime vor, bei denen Sofosbuvir in Kombination mit anderen direkt wirkenden Virustatika eingesetzt wird. Gegenüber einer Peginterferon-basierten Behandlung lassen sich für diese Therapieregime Vorteile im Hinblick auf das dauerhafte virologische Ansprechen und die Verträglichkeit ableiten. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind im vorliegenden Report bei den entsprechenden Kombinationspartnern (Simeprevir, Ledipasvir und Daclatasvir) dargestellt.

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

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>Neues Wirkprinzip zum Zeitpunkt der Zulassung</p>	 <p>In Kombination mit Ribavirin Zusatznutzen bei HCV Genotyp 2. In Kombination mit PEG-Interferon mittlerweile nicht mehr Mittel der 1. Wahl</p>	 <p>teurer im Vergleich zum bis dahin üblichen PEG-basierten Regime</p>

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescribe	PZ
A	Mittel der Reserve*	Kürzere Therapiedauer möglich	Offers an advantage, seems less toxic	Schrittinnovation

* – allerdings mit Unsicherheiten hinsichtlich Nutzen und Risiken

Kosten Kombinationstherapie

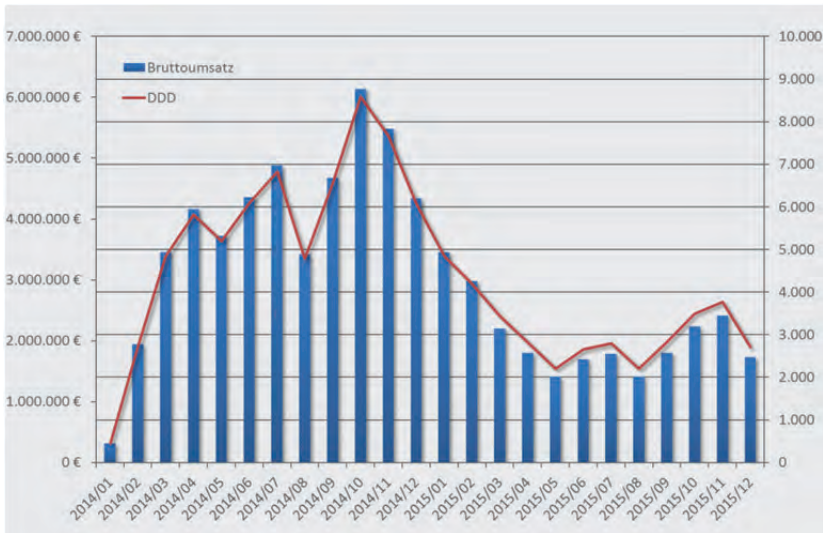
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Tagestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Sofosbuvir	1x tgl.	84 – 168 Tage	600,31 €
In Kombination mit:			
Boceprevir	3x tgl. 800 mg	196 – 336 Tage	112,36 €
Telaprevir	3x tgl. 750 mg	84 – 336 Tage	334,27 €
Ribavirin	1x 400 mg + 1x 600 mg	168 – 336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

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

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Nach der Markteinführung Anfang 2014 stiegen die Verordnungszahlen – und damit auch der Bruttoumsatz – von Sofosbuvir rasch an. Während des Beobachtungszeitraums von Anfang 2014 bis Ende 2015 lag der Höhepunkt des Bruttoumsatzes mit sechs Mio. Euro im Oktober 2014 (Abbildung 4.16). Der deutliche Rückgang der Verordnungen im Jahr 2015 steht vermutlich weniger mit dem differenzierten Ergebnis der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA in Zusammenhang, als vielmehr mit den zahlreichen Marktbewegungen im Segment der Hepatitismittel im Zulassungsjahr von Sofosbuvir. Der Bruttoumsatz scheint sich zwischen 1,5 und 2 Mio. Euro zu stabilisieren. Durch die Zulassung diverser Fixkombinationen (z.T. auch mit Sofosbuvir als Kombinationspartner) stehen mittlerweile therapeutisch überlegene Alternativen mit vereinfachtem Einnahmeregime zur Verfügung.

Abbildung 4.16: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Sofosbuvir nach Monaten (2014 – 2015)



Quellen

AMB – Der Arzneimittelbrief (2013). Sofosbuvir kombiniert mit pegyliertem Interferon-2a und Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. AMB 47, 59a.

ard – arznei-telegramm (2016). Bewertung: Sofosbuvir. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Sofosbuvir&ord=uaw>, letzter Zugriff: 10.05.2017.

DGVS – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten u.a. (2016). Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. Stand der Information: Dezember 2016. <https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/hepatitis-c/>, letzter Zugriff: 08.03.2017.

EMA – European Medicines Agency (2013). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Sovaldi International non-proprietary name: Sofosbuvir Procedure No. EMEA/H/C/002798/0000. 21 November 2013 EMA/CHMP/688774/2013. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002798/WC500160600.pdf, letzter Zugriff: 07.03.2017.

EMA – European Medicines Agency (2016). Direct-acting antivirals for hepatitis C: EMA confirms recommendation to screen for hepatitis B Further studies needed to assess risk of liver cancer with these medicines. EMA/824717/2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/12/WC500218204.pdf, letzter Zugriff: 10.02.2017.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sofosbuvir. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/102/#tab/beschluesse>, letzter Zugriff: 09.02.2017.

Fachinformation Sovaldi (2016). Fachinformation Sovaldi. Stand der Information: September 2016.

Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS et al. (2013). Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. NEJM 368(20): 1867-77.

- Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC et al. (2013). Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *NEJM* 37(5): 1878-87.
- Prescrire International (2015). Sofosbuvir (Sovaldi®). Active against hepatitis C virus, but evaluation is incomplete. *Prescrire Int* 24 (156) : 5-10.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2014). Sofosbuvir. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=51231, letzter Zugriff: 10.05.2017.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2015*. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Stepanova M, Nader F, Cure S, Bourhis F, Hunt S, Younossi ZM (2014). Patients' preferences and health utility assessment with SF-6D and EQ-5D in patients with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir regimens. *Aliment Pharmacol Ther* 40(6): 676-85.
- Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH et al. (2014). Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *NEJM* 370(21): 1993-2001.

4.26 Sucroferric Oxyhydroxid

Handelsname: Velphoro®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Phosphatbinder bei Häm- oder Peritonealdialyse	Vifor Fresenius Medical Care
ATC-Code: V03AE05	Markteinführung: Oktober 2014
Darreichungsform: Kautabletten	DDD: 1,5 g oral (bezogen auf Eisen)

Bewertung

Bei Sucroferric Oxyhydroxid (Handelsname: Velphoro®) handelt es sich um einen vielkernigen Eisen(III)-hydroxid-oxid-Saccharose-Stärke-Komplex, welcher im Gastrointestinaltrakt Phosphationen aufnimmt, hierdurch die Phosphataufnahme aus der Nahrung und somit auch den Phosphatspiegel im Serum reduziert. Seitens der Europäischen Kommission (*European Commission*, EC) erfolgte die Zulassung als Arzneimittel unter besonderer Überwachung auf Empfehlung der *European Medicines Agency* (EMA) am 26. August 2014 im Anwendungsgebiet „Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei erwachsenen Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen (*Chronic Kidney Disease*, CKD) und Häm- (HD) oder Peritonealdialyse im Kontext eines multiplen Therapieansatzes“ in Kombination mit Calciumpräparaten, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder Analoga bzw. Calcimimetika zur Vermeidung der Entstehung einer renalen Osteodystrophie (CHMP, 2014b; CHMP, 2014a). Die Aufnahme in die Lauer-Taxe erfolgte zum 01.10.2014, die Initialdosis beträgt 3x1 Kautablette (KTA) täglich (tgl.) entsprechend 1.500 mg Eisen, wobei zu beachten ist, dass jede KTA einen Zuckeranteil von 750 mg Saccharose plus 700 mg Stärke entsprechend 0,116 Proteinheiten (BE) enthält, was bei einer tgl. Höchstdosis von sechs KTA zur Aufnahme von 0,696 BE bzw. 4.500 mg Saccharose führt (Lauer-Fischer, 2017).

Die Zulassung von Sucroferric Oxyhydroxid basiert auf einer multizentrischen, offenen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, zweiphasigen Studie PA-CL-05A bzw. PA-CL-05B (Sponsor: Vifor Fresenius Medical Care, NCT01324128 bzw. NCT01464190). Eingeschlossen werden konnten erwachsene CKD-Patienten unter HD bzw. PD, welche einen Serumphosphatspiegel von mindestens 1,94 mmol/l aufwiesen. In Behandlungsphase (BP) 1 wurden 710 Patienten zu Sucroferric Oxyhydroxid und 349 zu Sevelamercarbonat im Verhältnis 2:1 randomisiert, wobei zwischen Woche 24 und 27 die BP 2 stattfand. Als Teilnehmer für BP 2 wurden systematisch die ersten 100 Patienten mit Sucroferric Oxyhydroxid-Medikation, welche unter Dialyse in Woche 20 einen Serumphosphatspiegel <1,78 mmol/l aufwiesen, selektiert. Wiederum 99 CKD-Patienten re-randomisierte man 1:1 in eine Gruppe mit Sucroferric Oxyhydroxid in bisheriger Erhaltungsdosis sowie eine zweite Gruppe (n=49) mit *low dose fix* 1,25 g Sucroferric Oxyhydroxid pro Tag, d.h. diese erhielten

als Placeboersatz bewusst unterdosiertes Sucroferric Oxyhydroxid. Die übrigen CKD-HD-/PD-Patienten erhielten gemäß Randomisierung Verum- bzw. Kontrollmedikation in den Wochen 24 bis 27 kontinuierlich. An der nachfolgenden, von Woche 27 bis Woche 52 andauernden, Extensionstudie PA-CL-05B konnten außer den 49 Patienten der *low-dose*-Sucroferric Oxyhydroxid-Gruppe alle mit einem Serumcalciumspiegel $\leq 2,75$ mmol/l teilnehmen, d.h. dass nunmehr $n=268$ CKD-Patienten des Sevelamercarbonat-Armes sowie $n=391$ des Sucroferric-Oxyhydroxid-Armes eingeschlossen wurden. Weiterhin wurde die Dosierung im Sevelamercarbonat-Arm nunmehr auf 2,4 bis 14,4 g tgl. erweitert. Vor BP 1 erfolgte eine zwei- bis vierwöchige *Washout*-Phase, um zuvor eingesetzte Phosphatbinder zu eliminieren, wobei zu beachten ist, dass rund ein Drittel der Patienten zuvor Sevelamercarbonat erhielten, was ein zusätzliches Verzerrungspotenzial der Zulassungsstudie darstellt (ClinicalTrials.gov, 2011; Floege et al., 2014; Floege et al., 2015).

Als Ergebnisse wurden von Floege und Kollegen (2015) berichtet, dass die Serumphosphatspiegel in Woche 12 unter Sucroferric Oxyhydroxid um 0,71 mmol/l reduziert werden konnten, gegenüber einer Senkung von 0,79 mmol/l durch Sevelamercarbonat, was Nicht-Unterlegenheit nachweist. Die Nicht-Adhärenz betrug unter Sucroferric Oxyhydroxid 15,1 % gegenüber 21,3 % unter Sevelamercarbonat. Unerwünschte Arzneimittelereignisse (*Adverse events*, AE) traten zu 83,2 % unter Sucroferric Oxyhydroxid auf, wohingegen 76,1 % AE unter Sevelamercarbonat berichtet wurden (Floege et al., 2014).

In BP 1 des Sucroferric Oxyhydroxid-Armes wurde als Startdosierung 5 g tgl. Sucroferric Oxyhydroxid gegeben (= 2 KTA à 500 mg Eisen, d.h. 1.000 mg Eisen, laut Fachinformation (*Summary of Product Characteristics*, SPC) werden aber 1.500 mg als Initialdosis empfohlen) (CHMP, 2014b), die Startdosierung des aktiven Komparators Sevelamercarbonat betrug 4,8 g tgl. (laut SPC wird abhängig vom Serumphosphatspiegel in zwei Initialdosierungen unterschieden, 2,4 g tgl. [1,78-2,42 mmol/l] bzw. 4,8 g tgl. [$>2,42$ mmol/l]) (CHMP, 2009). In den ersten acht Wochen von PA-CL-05A erfolgte eine Dosistitration in beiden Studienarmen, hiernach sollte die Erhaltungsdosierung konstant gehalten werden, wobei aus Gründen von Sicherheit und Wirksamkeit eine Anpassung laut Protokoll möglich war. Desgleichen sollte die Co-Medikation bestehend aus ggf. Vitamin D, -Analoge oder Calcimimetika während der Studie in konstanter Dosierung erfolgen, obgleich auch hierbei eine Anpassung aus gleichen Gründen möglich war. Der G-BA bemängelt das Studiendesign, welches zu einer Verzerrung führt, indem die Initialdosierungen gemäß Studienprotokoll im Vergleich zu den Fachinformationen abweichen, was für Verum Sucroferric Oxyhydroxid zur Unterdosierung und für den aktiven Komparator bei 51 % der CKD-Patienten im Sevelamercarbonat-Arm zu Überdosierung führte. Zudem wurde durch die in den Wochen 24 bis 27 durchgeführte BP 2 sei-

tens des G-BA ein hohes Verzerrungspotenzial beanstandet, indem bei Auswertung der Extensionsstudie PA-CL-05B zum Zeitpunkt Woche 52 nur noch 45,4 % der ursprünglich in den Sucroferric Oxyhydroxid-Studienarm randomisierten CKD-Patienten gegenüber 65,0 % der im Sevelamercarbonat zugeteilten verglichen wurden. Laut G-BA wäre ein Vergleich zu Woche 24, d.h. vor Beginn der BP 2, mit einem geringeren Verzerrungspotenzial behaftet, jedoch wäre die Dauer der Studie nunmehr zu kurz (Floege et al., 2014; G-BA, 2015b).










Es wurden keine patientenorientierten Endpunkte wie Reduktion von kardiovaskulärer oder Gesamtmortalität oder Surrogatendpunkte wie Knochendichte oder Gefäßcalcifizierung gezeigt. Aus dem *safety set* (n=1055) ergibt sich, dass behandlungsbedingte Therapieabbrüche zu 15,7 % unter Sucroferric Oxyhydroxid gegenüber 6,6 % unter Sevelarcarbonat auftraten, weiterhin kam es unter Sucroferric Oxyhydroxid bei 45,1 % der CKD-Patienten zu gastrointestinalen AE gegenüber 33,6 % unter Sevelamercarbonat, d.h. unter Verum vermehrt Durchfall, verfärbter Stuhlgang, wohingegen unter aktivem Komparator häufiger Verstopfung, Übelkeit oder Schwindel auftraten. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben, jedoch wird von Floege et al. die Darreichungsform Kautablette sowie die in den Studienphasen beobachtete geringere Anzahl tgl. einzunehmender Tabletten als der Adhärenz förderlich berichtet, wobei bei zulassungskonformer Initialdosierung sowohl für Sucroferric Oxyhydroxid als auch für Sevelamercarbonat tgl. drei Tabletten mit nachfolgend individueller Titration vorgesehen sind (G-BA, 2015c; HAS, 2015; NICE, 2015; Floege et al., 2014).

Der G-BA kommt in seinem Beschluss vom 19. März 2015 im Rahmen der Bewertung von Sucroferric Oxyhydroxid zum Ergebnis, dass aufgrund der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) durchgeführten, zulassungsbegründenden Studie **kein Zusatznutzen** gegenüber zweckmäßiger Vergleichstherapie (zVT) gegeben ist, weder bei CKD-Patienten, welche mit calciumhaltigen Phosphatbindern behandelt werden können (zVT calciumhaltige Phosphatbinder in Mono- oder Kombinationstherapie, Sevelamerhydrochlorid, Sevelamer- oder Lanthancarbonat) noch bei CKD-Patienten, bei denen aufgrund von Kontraindikationen, bspw. Hyperkalzämie, nur calciumfreie Phosphatbinder eingesetzt werden können (zVT Sevelamerhydrochlorid, Sevelamer- oder Lanthancarbonat) (G-BA, 2015a; G-BA, 2015b; G-BA, 2015c).

Hutchinson stellt in seinem Kommentar zur Publikation der Studie mehrere kritische Fragen, einerseits, ob die Reduktion der Anzahl Tabletten gleichzeitig die Adhärenz erhöht, obschon gastrointestinale AE bei einem Arzneimittel zur Dauertherapie diese mindern, weiterhin die Forderung nach Langzeitstudien mit harten Endpunkten sowie die generelle Frage zur Durchführung von Studien mit Laborwert assoziierter Dosistitration sowie die unterschiedlichen Empfehlungen in den

Leitlinien zum Beginn einer Therapie einer Hyperphosphatämie bei Niereninsuffizienz (Hutchison, 2014).

Somit handelt es sich bei Sucroferric Oxyhydroxid neben Sevelamerhydrochlorid, Sevelamer- und Lanthancarboxonat um einen weiteren calciumfreien Phosphatbinder, welcher vom G-BA ohne Zusatznutzen bewertet wurde und der im aktuellen *clinical pathway* des *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* nicht empfohlen wird mit Hinweis auf den *Evidence Summary* zu Sucroferric Oxyhydroxid (G-BA, 2015c; NICE, 2015).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiterer calciumfreier Phosphatbinder zur Therapie der Hyperphosphatämie bei Hämö- bzw. Peritonealdialyse  	 unter Therapie mit Sucroferric Oxyhydroxid kommt es häufiger zu UAW, die zum Therapieabbruch führen; laut G-BA kein Zusatznutzen  	 je nach vom G-BA definierter Patientengruppe vergleichbar bzw. teurer als zVT  

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

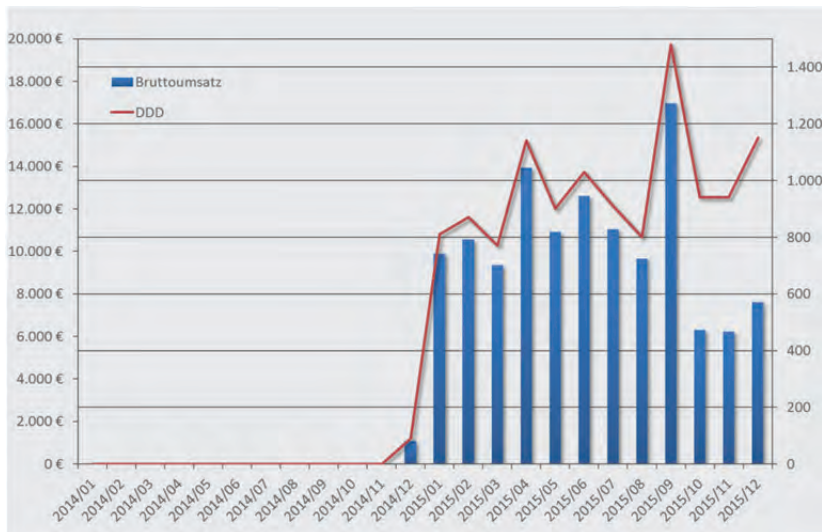
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Sucroferric Oxyhydroxid	1 – 3x tgl. 1–2 KTA	365	781,38 – 4.688,30 € 2.344,79 € [1,5 g DDD]
Vergleichstherapie			
Calciumcarbonat	3x tgl. 2 – 6 FTA	365	268,60 – 895,35 € 358,14 € [4,0 g DDD]
Calciumacetat	6 – 14 FTA tgl.	365	151,60 – 404,27 € 405,22 € [6,0 g DDD]
Calciumacetat + Magnesiumcarbonat	3 – 10 FTA tgl.	365	294,88 – 1.179,53 €
Sevelamercarbonat	3 – 8 FTA tgl.	365	1.236,68 – 7.997,15 € 4.265,16 € [6,4 g DDD]
Sevelamerhydrochlorid	3 – 15 FTA tgl.	365	1.599,43 – 7.997,15 € 4.265,15 € [6,4 g DDD]
Lanthancarboxonat	3x tgl. 750 mg	365	1.186,70 – 5.933,48 € 3.560,09 € [2,3 g DDD]

Nach Markteinführung zum 1.10.2014 zu einem Apothekenverkaufspreis von 366,01 Euro erfolgten zum 1.10.2015 (200,63 Euro) sowie 1.10.2016 Preissenkungen, sodass aktuell eine Packung mit 90 KTA Velphoro® zu 192,67 Euro 47 % günstiger im Vergleich zum Zeitpunkt der Markteinführung ist.

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Nach Listung in der Lauer-Taxe ab 1.10.2014 steigen die Verordnungen von Sucroferric Oxyhydroxid bis zu 1.480 DDD je Monat an. Ab Vorliegen des mit dem GKV-Spitzenverband verhandelten Erstattungsbetrages mit Listung in der Lauer-Taxe ab 01.10.2015 wird die Preissenkung um 47 % deutlich sichtbar (Lauer-Fischer, 2017).

Abbildung 4.17: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Sucroferric Oxyhydroxid nach Monaten (2014 – 2015)



Quellen

- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2009). Sevelamercarbonat - Renvela. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000993/WC500052610.pdf, letzter Zugriff: 30.06.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014a). SMOP initial authorisation. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002705/WC500169354.pdf, letzter Zugriff: 26.06.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014b). SMPC. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002705/WC500175254.pdf, letzter Zugriff: 26.06.2017.
- ClinicalTrials.gov (2011). A Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PAZ1, a Phosphate Binder, in Dialysis Patients. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01324128?term=PA-CL05A&rank=2§=X056>, letzter Zugriff: 30.06.2017.
- Floege J, Covic AC, Ketteler M, Rastogi A, Chong EM, Gaillard S, Lisk LJ, Sprague SM et al. (2014). A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int* 86(3):638-47.
- Floege J, Covic AC, Ketteler M, Mann JFE, Rastogi A, Spinowitz B (2015). Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferric oxyhydroxide, in dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 30(6): 1037-1046.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015a). Beschluss. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2211/2015-03-19_AM-RL-XII_Sucroferric_2014-10-01-D-136_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 26.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015b). Tragende Gründe. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3158/2015-03-19_AM-RL-XII_Sucroferric_2014-10-01-D-136_TrG.pdf, letzter Zugriff: 26.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015c). Zusammenfassende Dokumentation. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3289/2015-03-19_AM-RL-XII_Sucroferric_2014-10-01-D-136_ZD.pdf, letzter Zugriff: 26.06.2017.
- HAS (2015). VELPHORO_SUMMARY_CT13935. https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2571405, letzter Zugriff: 27.06.2017.
- Hutchison AJ (2014). Novel phosphate binders: plus ça change, plus c'est la même chose. *Kidney Int* 86(3):471-4.
- NICE – The National Institute for Health and Care Excellence (2015). Hyperphosphataemia in adults with chronic kidney disease on dialysis: sucroferric oxyhydroxide. <https://www.nice.org.uk/advice/esnm51/chapter/Key-points-from-the-evidence#>, letzter Zugriff: 28.06.2017.
- Lauer-Fischer (2017). Lauer-Taxe. https://www.cgm.com/lauer-fischer/impressum_lf/impressum~1.de.jsp, letzter Zugriff: 27.06.2017
- WiDo (2017)ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt des GKV-Arzneimittelindex www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/zip-Arzneimittel/wido_arz_atc-methodik_0517.zip , letzter Zugriff: 16.07.2017

4.27 Teduglutid

Handelsname: Revestive®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Kurzdarmsyndrom	Shire Deutschland GmbH
ATC-Code: A16AX08	Markteinführung: September 2014
Darreichungsform: Pulver und Lösungsmittel zum Herstellen einer Injektionslösung	DDD: 5 mg
	O, ▼

Bewertung

Seit dem ersten September 2014 ist Teduglutid (Revestive®) in Deutschland als erster Vertreter der neuen Substanzklasse der GLP-2-Analoga (*Glucagon-Like Peptide-2*) verfügbar, nachdem die Europäische Kommission (*European Commission*, EC) bereits 2012 die Zulassung des Präparates als *Orphan designation* (EMA, 2009) für das Indikationsgebiet Kurzdarmsyndrom (KDS) bei Erwachsenen erteilt hatte. Der Einsatz der Substanz erfolgt im Anschluss an die intestinale Adaptionsphase nach einem chirurgischen Eingriff bei Patienten im stabilen Zustand. Seit dem 29. Juni 2016 liegt eine erweiterte Zulassung vor, die die Anwendung bei Kindern ab einem Jahr und Jugendlichen erlaubt und keinen vorangegangenen chirurgischen Eingriff voraussetzt (EMA, 2012a). Das aus 33 Aminosäuren bestehende Polypeptid GLP-2 wird von L-Zellen des Darms gebildet und vermittelt im menschlichen Organismus zahlreiche Prozesse wie Steigerung des intestinalen und portalen Blutflusses, Beeinflussung des Wachstums der Darmmucosa sowie Verbesserung der Aufnahme von Nahrungsbestandteilen in die Blutbahn (Tee et al., 2011; Drucker & Yusta 2014). Von diesen Effekten leitet sich das Wirkprinzip von Teduglutid ab, das nach chemischer Modifikation gegenüber dem physiologischen Vorbild eine verlängerte Halbwertszeit aufweist (GLP-2: 7 Min. vs. Teduglutid: 2 bis 3 Stunden). Teduglutid bewirkt sowohl eine Zunahme der Darmzottenhöhe als auch der Darmkryptentiefe der Darmschleimhaut. In der Konsequenz soll das Volumen der benötigten parenteralen Ernährung (pE) reduziert und somit die Lebensqualität der Patienten verbessert werden. Die empfohlene tägliche Dosierung beträgt für alle Altersgruppen 0,05 mg pro kg Körpergewicht (KG) und wird einmal täglich subkutan in den Bauch oder den Oberschenkel appliziert. Dabei sollte für jede Injektion der rekonstituierten Lösung ein anderer der vier abdominalen Quadranten gewählt werden (EMA, 2012b).

Der Wirksamkeitsnachweis innerhalb des Zulassungsverfahrens gründet sich auf zwei sechsmonatigen, randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studien, die durch den pharmazeutischen Unternehmers (pU) gesponsert wurden. In Untersuchung CL0600-004 (Jeppesen et al., 2011) wurde ein Patientenkollektiv von 84 KDS-Patienten in drei Gruppen kategorisiert, die Teduglutid 0,1 mg/kgKG/

Tag, 0,05 mg/kgKG/Tag oder Placebo erhielten. Primärer Endpunkt war die Ansprechrate, die mittels eines graduierten Scores, der die Intensität und Dauer der erforderlichen Infusionen der parenteralen Ernährung (pE) berücksichtigt, ermittelt worden war.

In der Behandlungspraxis besitzt die pE einen zentralen Stellenwert. Die Therapie wird patientenindividuell gestaltet und variiert bezüglich Umfang und Intensität (AWMF, 2014). Die umfängliche Änderung der pE fungiert hier als Surrogatparameter für die Beurteilung des Effekts der Therapie mit dem GLP-2 Analogon. Für die Dosis 0,1 mg/kg wurde kein signifikantes Ergebnis erzielt (6,3 % (Placebo) vs. 25 %, $p=0,161$). Dem statistischen Analyseplan entsprechend, der ein hierarchisches Modell verfolgte, sind die Studienergebnisse lediglich als deskriptiv zu betrachten (EMA, 2012b). Die Resultate der Gruppe mit 0,05 mg/kg, die sowohl gegenüber des Placebos als auch gegenüber der höheren Dosis signifikant besser abschnitt (45,7 %, $p=0,007$), können daher innerhalb der vorgelegten Evidenz lediglich supportiv sein. Innerhalb des Patientenkollektivs mussten 18 Teilnehmer die wöchentliche Zeit der pE um mindestens einen Tag erhöhen. Aufgrund einer vergleichsweise hohen Anzahl innerhalb der Placebo-Gruppe konnte auch hier kein signifikanter Vorteil für die Therapie mit Teduglutid belegt werden (Placebo, 25 % vs. 0,05 mg, 31,4 % vs. 0,1 mg, 9,4 %). Ein komplettes Absetzen wurde nur im Interventionsarm mit 0,05 mg ($n=3$) erreicht.

Die Studie STEPS, CL0600-020 (Jeppesen et al., 2005) beobachtete 86 Patienten, die in zwei Behandlungsgruppen eingeteilt und über 24 Wochen mit 0,05 mg/kgKG/Tag oder Placebo behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war definiert als „in Woche 20 erzielte und bis Woche 24 aufrechterhaltene Ansprechrate, die eine mindestens 20 % umfassende Reduktion der wöchentlich benötigten pE bedeutete, gegenüber Beobachtungsbeginn“. Der Anteil der *Responder* betrug 63 % in der Teduglutid- und 30 % in der Placebogruppe ($p=0,002$). Die Anzahl der Patienten, bei denen nach 24 Wochen eine Reduktion der pE um mindestens einen Tag pro Woche erzielt werden konnte, überwog im Interventionsarm mit 48,8 % vs. Placebo 20,9 %. Aus der Analyse der kombinierten Daten von STEPS und deren zweijähriger unverblindeter Verlängerungsstudie STEPS-2, CL0600-021 (Schwartz et al., 2016) ging eine weitere Verbesserung der Ansprechrate hervor, die 92 % im Interventionsarm und 50 % innerhalb der Placebo-Gruppe erreichte. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) wurde mittels der Fragebögen *Short Form 36* (SF36), *EuroQol Five Dimensions Questionnaire* (EQ5D) in STEPS und *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) in CL0600-004 erfasst. In der Auswertung wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen detektiert.

Für beide Studien ergeben sich methodisch begründete Limitationen. Die Patienten in STEPS zeigten eine hohe Spannweite für den Bedarf an pE zu Beobachtungsbeginn zwischen 3,6 und 34 l/Woche. Zudem variierte die klinische Ausgangssituation der Teilnehmer, ein wichtiger prognostischer Faktor, bezüglich der Länge des verbliebenen Darms oder dem Vorhandensein von Colon-Abschnitten. Die Inklusionskriterien der Studie CL0600-004 schlossen Patienten ein, die bereits mindestens zwölf Monate eine pE erhielten. Im Hinblick auf den zeitlichen Umfang der Adaptionsphase, der bis zu zwei Jahre beträgt, und dem Ergebnis der Placebo-Gruppe, ist ein möglicher positiver Einfluss auf die Ansprechrare vorstellbar.

Unter Therapie mit Teduglutid und Placebo wurden häufig moderate *Adverse Events* (AE, unerwünschtes Arzneimittelereignis) wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Blähungen und Obstipation beobachtet. In den Interventionsgruppen wurden Leber und den Pankreas betreffende AE sowie drei Krebsfälle dokumentiert. Die Analyse der kombinierten Daten aus CL0600-004 und STEPS zeigte eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP), das zum Beobachtungsende im Mittel um 1,43 mg/l im Vergleich zur Ausgangssituation anstieg – ein wichtiger Aspekt, da ein erhöhter Serumspiegel als Indiz bei der Beurteilung der Risiken für Arteriosklerose, Insulinresistenz und des Metabolischen Syndroms herangezogen wird. Weiterhin wurde, insbesondere in der weiterführenden Studie STEPS 2, die Bildung von Antikörpern gegen Teduglutid beobachtet. Die Bedeutung des immunogenen Potentials der Therapie mit dem GLP-2 Analogon ist bisher nicht geklärt.

Um weitere Daten auch zur Einschätzung der Risiken zu generieren, wurde der pU mit der Einrichtung eines internationalen Registers (EUPAS7973) sowie Vorlage regelmäßig aktualisierter Berichte zur Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) beauftragt.

Im Verfahren der Zulassungserweiterung zur Anwendung bei Kindern ab einem Jahr legte der pU die prospektive, offene, vergleichende Studie TED-C13-003 (Carter et al., 2017) vor. Die Interventionsgruppe kategorisierte drei Gruppen: 0,0125 mg/kg/d [n = 8], 0,025 mg/kg/d [n = 14], 0,05 mg/kg/d [n = 15], die ohne Randomisierung mit einem Patientenkollektiv (n=5) verglichen wurde, das die jeweilige Standardtherapie (*Best-Supportive-Care*, BSC) erhielt. Im Median betrug die Reduktion des pE-Volumens sowie der Kalorien bei SOC 0 bis 1 %, 0,0125 mg/kg/d 0 bis 6 %, 0,025 mg/kg/d 41 bis 45 % und 0,05 mg/kg/d 25 bis 50 %. Ein vollständiges Absetzen der pE erreichten drei Patienten der Interventionsgruppe 0,05 mg/kg/d und ein Teilnehmer der Zielpopulation mit 0,025 mg/kg/d. Den Ergebnissen wurde sowohl von den Autoren als auch vom *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) ein deskriptiver Stellenwert beigemessen (EMA, 2012b).

Die Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) erfolgte gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V unter Annahme eines Zusatznutzens für Teduglutid anhand zulassungsrelevanter Studien. Der pU legte in seinen Dossiers die Daten der Studien STEPS, CL0600-004 und der offenen, nicht-placebokontrollierten *Follow-up*-Untersuchungen STEPS-2 und CL0600-005 vor. Dabei betrachtete das Gremium stets die Ergebnisse der Teilpopulation, die die zugelassene Dosis von 0,05 mg/kg Körpergewicht pro Tag erhalten hatte. Die supportive Studie CL0600-004 wurde aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz nicht berücksichtigt. Der G-BA nahm an, dass bereits mit einer Reduktion des Volumens der pE ein Gewinn an Lebensqualität einhergehe. Eine Verbesserung der Ansprechrate wurde nur in STEPS realisiert, wohingegen in keiner der beiden Studien ein Effekt auf die HRQoL belegt werden konnte. Im Hinblick auf die Ergebnisse bezüglich Morbidität und Lebensqualität sowie unter Berücksichtigung der AE, die in sämtlichen Gruppen häufig auftraten, stellte der G-BA einen **geringen Zusatznutzen** fest (G-BA, 2015).

In einem weiteren Verfahren zur Bewertung des neuen Anwendungsgebietes für **Kinder ab einem Jahr** legte der pU die Studie TED-C13-003 (Carter et al., 2017) vor. Innerhalb der Teilpopulation, die die zulassungskonforme Dosierung 0,05 mg/kg täglich erhielt, senkte Teduglutid das erforderliche Infusionsvolumen um 25 % während in der BSC-Gruppe keine Veränderung beobachtet wurde. Ein komplettes Absetzen der pE wurde nur in der Interventionsgruppe dokumentiert. Parameter zur Erfassung der HRQoL waren nicht definiert. Methodische Limitationen wie die kurze Studiendauer, die geringe Fallzahl und die ungleiche Verteilung der Altersstruktur in beiden Patientengruppen mindern die Validität der Ergebnisse, sodass der G-BA den Zusatznutzen als **nicht quantifizierbar** einstufte (G-BA, 2017).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>Erster Vertreter der Wirkstoffgruppe GLP-2-Analoga mit neuem Therapieansatz</p>	 <p>Signifikante Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte, keine Verbesserung der HRQoL belegt</p>	 <p>kein Vergleich, da <i>Orphan</i>-Arzneimittel</p>

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

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Teduglutid	1x tgl. 5 mg s.c. Injektion	365	274.231,54 €

Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung einmal täglich 0,05 mg/kg Körpergewicht. Die Dosierung beträgt bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 72 kg 3,6 mg täglich

Die Preisverhandlungen zwischen GKV-Spitzenverband und pU führten zur Einführung eines Erstattungsbetrags zum 15. September 2015 (GKV-SV, 2015). Zusammen mit dem Pflichtrabatt des pU ergibt sich beispielhaft für die Packungseinheit N2 (25x 5 mg) eine Preisreduktion von 30 % vom ursprünglichen Verkaufspreis (Lauer-Fischer, 2017). Die täglichen Therapiekosten betragen für Dosierungen bis zu 5 mg Teduglutid 751,40 Euro. Der Berechnung liegen hier keine Teilpackungen zugrunde, da nach Rekonstitution der Gesamtpulvermenge das benötigte Volumen entnommen und die restliche Lösung aus Gründen der mangelnden Stabilität verworfen wird. Für die GKV entstehen ohne Teduglutid täglich Kosten durch die pE zwischen 100 und 500 Euro (KVN, 2008).

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	Umstrittenes Therapieprinzip	–	Possibly helpful	Sprunginnovation

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten wurden keine Versorgungsanalysen von Teduglutid erstellt.

Quellen

at – arznei-telegramm (2016). Arzneimitteldatenbank Bewertung Teduglutid Stand der Information: Mai 2016.

AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (2014). Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 3) – Chronisches Darmversagen, Registernummer 073 – 026. www.awmf.org/leitlinien/detail/II/073-026.html, letzter Zugriff: 22.06.2017.

Carter BA, Cohran VC, Cole CR, Corkins MR, Dimmitt RA, Duggan C et al. (2017). Outcomes from a 12-Week, Open-Label, Multicenter Clinical Trial of Teduglutide in Pediatric Short Bowel Syndrome. *J Pediatr* 181:102-111.e5.

Drucker DJ, Yusta B (2014). Physiology and Pharmacology of the Enteroendocrine Hormone Glucagon-Like Peptide-2 *Annu Rev Physiol* 76: 561-583.

- EMA – European Medicines Agency (2009). Orphan Designation Teduglutide. (EU/3/01/077) www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006275.pdf, letzter Zugriff: 09.06.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2012a). Annex I. Summary of product characteristics. Stand der Information: April 2017. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_information/human/002345/WC500132926.pdf, letzter Zugriff: 24.04.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2012b). Revestive® EPAR - All Authorised presentations, Stand der Information: Dezember 2016. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/002345/WC500132927.pdf, letzter Zugriff: 17.04.2017.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2015. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Teduglutid. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/133/#tab/beschlusse>, letzter Zugriff: 17.04.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Teduglutid (neues Anwendungsgebiet - für Patienten ab dem Alter von 1 Jahr). <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/133/#tab/beschlusse>, letzter Zugriff: 17.01.2017.
- GKV-SV – Gesetzliche Krankenversicherung - Spitzenverband (2015). Erstattungsbeitragsverhandlungen nach § 130b SGB V. Details zum Wirkstoff Teduglutid. Stand der Information: September 2015 https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/verhandlungen_nach_ammog/ebv_130b/wirkstoff_298180.jsp, letzter Zugriff: 25.04.2017.
- Jeppesen PB, Sanguinetti EL, Buchman A, Howard L, Scolapio J S, Ziegler TR et al. (2005). Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. *Gut* 54(9): 1224-1231.
- Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O'Keefe SJ (2011). Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. *Gut* 60(7):902-914.
- KVN – Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein (2008). Parenterale Ernährung – was tun? Stand der Information: August 2008. https://www.kvno.de/10praxis/40verordnungen/10arzneimittel/a_z/parenteral/index.html, letzter Zugriff: 05.05.2017.
- Lauer-Fischer (2017). WebApo. Teduglutid. Revestive®. Preise und Packungsgrößen, letzter Zugriff: 02.06.2017.
- Prescrire International (2016). Teduglutide. For patients requiring permanent parenteral nutrition for short bowel syndrome. *Prescrire Int* 25 (168): 34-35.
- PZ - Pharmazeutische Zeitung (2014). Neue Arzneistoffe Teduglutid. Stand der Information: August 2016. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=54685, letzter Zugriff: 22.06.2017.
- Schwartz LK, O'Keefe SJ, Fujioka K, Gabe SM, Lamprecht G, Pape UF, Jeppesen PB et al. (2016). Long-term teduglutide for the treatment of patients with intestinal failure associated with short bowel syndrome. *Clin Transl Gastroenterol* 7(2): e142.
- Tee CT, Wallis K, Gabe SM (2011). Emerging treatment options for short bowel syndrome: potential role of teduglutide. *Clin Exp Gastroenterol* 4: 189-96.

4.28 Trastuzumab Emtansin

Handelsname: Kadcyla®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: HER2-positives Mammakarzinom	Roche
ATC-Code: L01XC14	Markteinführung: Januar 2014
Darreichungsform: Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats	DDD: 0,14 g ▼

Bewertung

Trastuzumab Emtansin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, bei dem der gegen HER2 gerichtete monoklonale Antikörper Trastuzumab kovalent über einen Thioether-Linker (4-[N-Maleimidomethyl]cyclohexan-1-carboxylat, MCC) an den zytotoxischen Mitosehemmstoff DM1, ein Maytansinderivat, gebunden ist (Fachinformation Kadcyla®, 2016). Der Begriff Emtansin bezeichnet den MCC-DM1-Komplex. An jedes Molekül Trastuzumab sind durchschnittlich 3,5 DM1-Moleküle kovalent gebunden. Die Wirkung des Konjugats beruht auf beiden Komponenten: Nach selektiver Bindung an den extrazellulären HER2-Rezeptor entfaltet Trastuzumab seine Antitumorwirkung über die Induktion einer Antikörper-abhängigen zellvermittelten Zytotoxizität (*Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity*, ADCC) sowie über die Hemmung nachgeschalteter intrazellulärer Signalübertragungsketten. Der HER2-Rezeptor-Trastuzumab-Emtansin-Komplex wird mittels Endozytose in die Tumorzelle aufgenommen und in den Lysosomen proteolytisch abgebaut. Das dadurch erst in der Zielzelle freigesetzte Lysin-gebundene Emtansin bindet an Tubulin und verhindert die Polymerisation von Mikrotubuli, wodurch der Aufbau der Mitosespindel und die nachfolgende Zellteilung gehemmt werden. Die kovalente Bindung zwischen Trastuzumab und DM1 über die MCC-Brücke soll die systemische Freisetzung von DM1 begrenzen und dessen zielgerichtete Abgabe verstärken. Trastuzumab Emtansin ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit HER2-positivem, inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor – einzeln oder kombiniert – Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patientinnen sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.

Die empfohlene Dosis beträgt 3,6 mg/kg Körpergewicht (KG) und wird im 21-Tage-Zyklus als intravenöse Infusion verabreicht.














Das Präparat ist im Kühlschrank bei 2 bis 8°C zu lagern.

In die multizentrische, unverblindet durchgeführte, randomisierte, kontrollierte Zulassungsstudie EMILIA (Sponsor: Hoffmann-La Roche, vormals Genentech) wurden 991 Patienten (986 Frauen und 5 Männer) mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom eingeschlossen, die mit Trastuzumab und einem Taxan vorbehandelt waren. Die Vorbehandlung konnte im adjuvanten oder im inoperablen Setting erfolgt sein. Für den Einschluss in die Studie sollte die Krankheitsprogression der Patienten während oder unmittelbar nach der Behandlung der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung oder innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss einer adjuvanten Therapie aufgetreten sein (Verma et al., 2012). Die Patienten wurden nach 1:1 Randomisierung behandelt mit Trastuzumab Emtansin (3,6 mg/kg alle 21 Tage) oder mit Lapatinib (1.250 mg oral einmal täglich) plus Capecitabin (1.000 mg/m² oral zweimal täglich an Tag 1 bis 14 im 21-tägigen Zyklus). Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war ein guter Allgemeinzustand (ECOG 0 und 1), das mediane Alter der Patienten betrug 53 Jahre. Als primäre Endpunkte wurden das progressionsfreie Überleben (*Progression-free Survival*, PFS) und das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) gewählt, wichtige sekundäre Endpunkte waren die objektive Ansprechrates und die Zeit bis zur Progression der Symptome. Zusätzlich wurden als patientenrelevante Endpunkte die unerwünschten Arzneimittelereignisse (UAE) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) untersucht. Die mediane Behandlungsdauer war im Trastuzumab Emtansin-Arm länger als im Lapatinib-Capecitabin-Arm (7,6 Monate vs. 5,5 bzw. 5,3 Monate beim zweiten Datenschnitt). Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes ergab die final-konfirmatorische Analyse des Endpunktes PFS, dass Trastuzumab Emtansin das PFS um 3,2 Monate gegenüber der Vergleichsgruppe verlängerte (9,6 versus 6,4 Monate). Beim nicht geplanten zweiten Datenschnitt sechs Monate später verlängerte Trastuzumab Emtansin auch das mediane Gesamtüberleben (30,9 versus 25,1 Monate). Der Vorteil der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin im Gesamtergebnis zeigte sich auch in der Mehrzahl der zuvor spezifizierten Subgruppen. Allerdings war bei den Patienten zwischen 65 und 74 Jahren (n=113) der Vorteil bezüglich PFS und OS nicht mehr statistisch signifikant, und bei den Patientinnen \geq 75 Jahre (n=23) zeigte sich ein Vorteil eher für eine Behandlung mit Lapatinib plus Capecitabin (AMB, 2014). Schwere UAE (Grad \geq 3) kamen unter Lapatinib plus Capecitabin häufiger vor als unter Trastuzumab Emtansin. Im Einzelnen traten unter der Vergleichstherapie häufiger Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und das Hand-Fuß-Syndrom auf, dagegen kam es unter Trastuzumab Emtansin häufiger zu Thrombozytopenien und erhöhten Transaminase-Werten. Unter Trastuzumab Emtansin ergab sich eine Verlängerung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung der HRQoL (physisch/funktionale Komponente, ermittelt mit der TOI-FFB Subskala des FACT-B). Dieser Vorteil war allerdings nur in der zahlenmäßig überwiegenderen

Subgruppe der kaukasischen Patienten statistisch signifikant und aufgrund des offenen Studiendesigns kaum aussagekräftig (G-BA, 2014).

In eine weitere offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie (TH3RESA, Krop et al., 2014) wurden 602 Patientinnen mit metastasiertem HER2-positiven Mammakarzinom eingeschlossen, die zuvor schon mindestens zwei Anti-HER2-gerichtete Therapien mit Trastuzumab oder Lapatinib sowie Taxane erhalten hatten. Nach einer 2:1-Randomisierung wurden 404 Patientinnen mit Trastuzumab Emtansin (3,6 mg/kg/KG alle 21 Tage) und 198 Patientinnen mit einer Therapie nach Wahl des Prüfarztes, überwiegend Trastuzumab plus Chemotherapie, über einen Zeitraum von 18 Monaten behandelt. Ein *Cross-Over* (Wechsel) war möglich; 44 Patientinnen wechselten aus dem Vergleichs- in den Therapiearm mit Trastuzumab Emtansin. Primäre Endpunkte waren das PFS und das OS. Die Therapie mit Trastuzumab Emtansin verlängerte das PFS gegenüber der Therapie nach Wahl des Arztes statistisch signifikant um 2,9 Monate (6,2 Monate versus 3,3 Monate). Das mediane OS war zum Zeitpunkt der Interimsanalyse im Trastuzumab Emtansin-Arm noch nicht erreicht. Unter Trastuzumab Emtansin traten als schwerwiegende UAE (Grad ≥ 3) häufiger Thrombozytopenien als im Vergleichsarm auf, unter der Vergleichstherapie kam es häufiger zu schwerwiegenden Neutropenien, febrilen Neutropenien und Diarrhoen. Insgesamt waren die schwerwiegenden UAE (Grad ≥ 3) unter Trastuzumab Emtansin seltener.

In der frühen Nutzenbewertung legte der G-BA im Gegensatz zum pU, der die Vergleichstherapie Lapatinib plus Capecitabin für die gesamte Zielpopulation heranzieht und die EMILIA-Studie auf Basis der Gesamtpopulation in sein Dossier für die frühe Nutzenbewertung einschließt, unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) für vier Teilpopulationen fest (G-BA, 2014). Der G-BA sieht für die Bewertung des Zusatznutzens nur die Patientengruppe b (n=605 bzw. 61 % der eingeschlossenen Patientinnen) als relevant an, die wegen HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs in einer vorangegangenen Therapie Trastuzumab, Taxane und Anthrazykline erhalten hatte, da nur für diese Teilpopulation die Vergleichstherapie Lapatinib plus Capecitabin zulassungskonform eingesetzt wurde. Für diese Patientengruppe stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin gegenüber der zVT aufgrund der moderaten Verlängerung des OS, der für die Patientinnen bedeutsamen Vermeidung relevanter UAE und des positiven Einflusses auf die HRQoL als beträchtlich ein. Da lediglich eine unverblindete Studie mit hohem Verzerrungspotential zu den Endpunkten UAE und HRQoL im Rahmen der frühen Nutzenbewertung vorliegt, kann er nur einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** konstatieren. Für die anderen drei Teilpopulationen gilt der **Zusatznutzen** aufgrund fehlender Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als **nicht belegt**.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Weitere Therapieoption, allerdings erstes  Antikörper-Wirkstoff-Konjugat in diesem  Indikationsgebiet	 Therapieoption für  vorbehandelte Patienten  mit HER2-positivem  metastasierten  Mammakarzinom; noch  ungenügende Datenlage	 teurer als zVT   

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

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Trastuzumab Emtansin	3,6 mg/kg alle 21 Tage	17	89.496,33 €
Vergleichstherapie			
Lapatinib	1.250 mg tgl.	365	44.906,21 €
Capecitabin	1.000 mg/m ² 2x tgl. an Tag 1 – 14, alle 21 Tage	238	2009,75 €
zVT gesamt			46.915,96 €

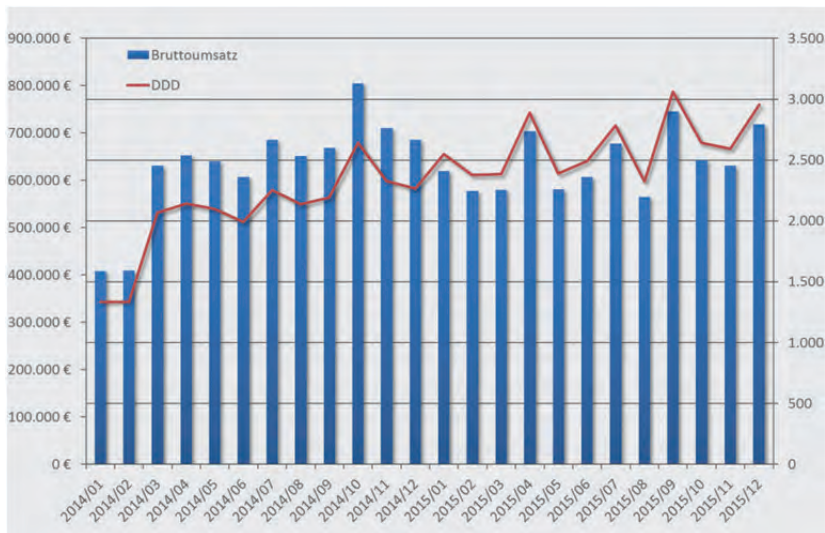
Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
B	–	Vielversprechende Daten; Ergebnisse müssen aber durch weitere Studien bestätigt werden	Judgement reserved	Sprunginnovation

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab Emtansin wurde fast ausschließlich als Rezeptur abgerechnet und erreichte unmittelbar nach seiner Markteinführung im Januar 2014 ein relativ konstantes Verordnungsplateau über den gesamten Beobachtungszeitraum mit einem monatlichen Bruttoumsatz von etwa 650.000 Euro.

Abbildung 4.18: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Trastuzumab Emtansin nach Monaten (2014 – 2015)



Quellen

AMB – Der Arzneimittelbrief (2014). Neues onkologisches Arzneimittel: Trastuzumab Emtansin. <https://www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?J=2014&S=18>, letzter Zugriff: 22.06.2017.

Fachinformation Kadcyła® (2016). Fachinformation Kadcyła® Stand der Information: Oktober 2016.

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

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach 35a SGB V – Trastuzumab Emtansin. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-20-08/2014-06-19_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_2014-01-01-D-084_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 22.06.2017.

Krop IE, Kim, SB, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M et al. (2014). Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 15(7): 689-699.

Prescrire International (2014). An inadequately assessed combination of two cytotoxic drugs. *Prescrire Int* 23(155): 289.

Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J et al. (2012). Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *NEJM* 367(19): 1783-1791.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2014). Arzneistoffe: Trastuzumab Emtansin | Kadcyła® | 86 | 2014. www.pharmazeutische-zeitung.de/?id=50894, letzter Zugriff: 15.06.2017.

4.29 Turoctocog alfa

Handelsname: NovoEight®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Hämophilie A	Novo Nordisk
ATC-Code: B02BD16	Markteinführung: Januar 2014
Darreichungsform: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	DDD: 100 I.E. parenteral ▼

Bewertung

Turoctocog alfa (NovoEight®) ist ein rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII, der in genetisch veränderten Ovarialzelllinien des chinesischen Hamsters hergestellt wird. Im Hinblick auf den Wirkungsmechanismus gibt es keine Unterschiede zu aus Plasma isoliertem humanen Faktor VIII (EMA, 2013).

Das Fertigarzneimittel, das nach Rekonstitution intravenös verabreicht wird, steht in sechs verschiedenen Konzentrationen zur Verfügung. Turoctocog alfa ist zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A bei allen Altersgruppen zugelassen. Die zu verabreichende Dosis hängt vom Schweregrad des Faktor-VIII-Mangels, Art der Behandlung (Bedarfstherapie oder Prophylaxe), Ort und Ausmaß der Blutung und dem klinischen Zustand des Patienten ab.




Bisher liegen zur Wirksamkeit und Sicherheit nur Daten aus hersteller-gesponserten Studien mit Patienten vor, die bereits zuvor mit Faktor-VIII-Präparaten behandelt wurden. Die Wirksamkeit belegte der pharmazeutische Unternehmer (pU) mit zwei unkontrollierten Studien an 150 Jugendlichen und Erwachsenen (Guardian™ 1) (Lentz et al., 2013) sowie 63 Kindern (Guardian™ 3) (Kulkarni et al., 2013). In beiden Studien wurde nur die prophylaktische Behandlung sowie die Therapie von Durchbruchblutungen untersucht, nicht jedoch die anlassbezogene Behandlung (*on demand*). Die mittlere jährliche Blutungsrate pro Patient lag in Guardian™ 1 bei 6,5, in Guardian™ 3 bei 5,33. Die insgesamt 499 Blutungsepisoden in Guardian™ 1 ließen sich in 81 % der Fälle ausgezeichnet oder gut mit Turoctocog alfa behandeln, von den 126 Blutungsepisoden in Guardian™ 3 traf das auf 92 % der Fälle zu. In beiden Studien wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben, es ergab sich allerdings kein Unterschied zwischen Beginn und Ende der Studie. Vergleiche mit anderen Faktor-VIII-Präparaten fehlen (EMA, 2013).

Die Guardian™ 2-Studie, eine Erweiterungsstudie aller bisherigen Studien mit 213 Patienten (Kinder, Jugendliche und Erwachsene), war zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht abgeschlossen (Lentz et al., 2016). Inzwischen liegen im europäischen Studienregister aber einige Ergebnisse vor: Der größte Teil der Probanden erhielt

eine prophylaktische Behandlung. Die jährliche Blutungsrate pro Patient lag im Median je nach Altersgruppe zwischen 1,08 und 1,57. Die insgesamt 1.782 Blutungsereignisse ließen sich je nach Altersgruppe in 88 bis 91 % der Fälle erfolgreich (Bewertung ausgezeichnet oder gut) behandeln. 22 Patienten erhielten eine anlassbezogene Behandlung. Bei 97 % der 391 Blutungsereignisse wurde ein ausgezeichneter oder guter Behandlungseffekt erzielt (EMA, 2013).

Für die Bewertung der Sicherheit lagen zum Zeitpunkt der Zulassung Daten zu 214 Patienten mit insgesamt rund 33.000 Expositionstagen vor. Häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle und ein Anstieg der Leberenzyme. In keiner der bisher abgeschlossenen Studien wurde die Bildung neutralisierender Antikörper beobachtet (EMA, 2013). Als neuer Wirkstoff steht Turoctocog alfa unter zusätzlicher Überwachung. Im Juli 2016 startete die European Medicines Agency (EMA) ein Risikobewertungsverfahren für alle Faktor-VIII-Produkte im Hinblick auf die Entwicklung neutralisierender Antikörper, die die Wirksamkeit der Gerinnungsfaktoren verringern können (EMA, 2016).

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung war **kein Zusatznutzen** feststellbar, da der pU keine geeigneten Daten vorlegte (G-BA, 2014).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Weitere Therapieoption für Patienten mit Hämophilie A (Prophylaxe und Behandlung von Blutungsereignissen)	 Keine therapeutisch relevanten Vorteile, es fehlen Vergleichsstudien mit anderen Faktor-VIII-Präparaten	 überwiegend teurer als zVT

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Turoctocog alfa¹	20 i.E /kg / 1.440 i.E ³	156	194.220,00 €
	20 i.E /kg / 1.440 i.E ³	183	227.835,00 €
	50 i.E /kg / 2.880 i.E ³	156	485.550,00 €
	50 i.E /kg / 2.880 i.E ³	183	569.587,50 €
Vergleichstherapie²			
Octocog alfa	20 i.E /kg / 1.440 i.E ³	122	197.640,00 €
	20 i.E /kg / 1.440 i.E ³	183	296.460,00 €
	40 i.E /kg / 2.880 i.E ³	122	395.280,00 €
	40 i.E /kg / 2.880 i.E ³	183	592.920,00 €
Moroctocog alfa	20 i.E /kg / 1.440 i.E ¹	122	177.510,00 € ⁴
	20 i.E /kg / 1.440 i.E ¹	183	266.265,00 € ⁴
	40 i.E /kg / 2.880 i.E ¹	122	355.020,00 € ⁴
	40 i.E /kg / 2.880 i.E ¹	183	532.530,00 € ⁴
Simoctocog alfa	20 i.E /kg / 1.440 i.E ³	122	160.125,00 € ⁴
	20 i.E /kg / 1.440 i.E ³	183	240.187,50 € ⁴
	40 i.E /kg / 2.880 i.E ³	122	320.250,00 € ⁴
	40 i.E /kg / 2.880 i.E ³	183	480.375,00 € ⁴

¹ Dosierung für Erwachsene 20-40 i.E./kg alle 2 Tage oder 20-50 i.E./kg 3x/Woche

² i.d.R. ist die Dosierung für alle Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie altersübergreifend gemäß Fachinformation 20 – 40 i. E. pro kg Körpergewicht alle 2 – 3 Tage; Abweichungen werden separat vermerkt

³ Dosierung pro Behandlung für Erwachsene: 20.i.E bis 40 i.E / Kilogramm = 1 440 i.E – 2880 i.E bei 72 Kilogramm

⁴ Preisberechnungen beruhen lediglich auf dem Herstellerabgabepreis; Großhandelszuschläge unberücksichtigt.

Quellen

EMA – European Medicines Agency (2013). European Assessment Report: NovoEight. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002719/human_med_001701.jsp&mid=WCOB01ac058001d124, letzter Zugriff: 21.02.2017.

EMA – European Medicines Agency (2016). Review of factor VIII medicines and risk of developing inhibitors in patients starting treatment for haemophilia A. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Factor_VIII/human_referral_prac_000060.jsp&mid=WCOB01ac05805c516f, letzter Zugriff: 15.02.2017.

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

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Turoctocog alfa. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/99/>, letzter Zugriff: 21.02.2017.

Lentz SR, Misgav M, Ozelo M, Šalek SZ, Veljkovic D, Recht M et al. (2013). Results from a large multinational clinical trial (guardianTM1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. *Haemophilia* 19(5): 691-697.

Lentz S R, Cerqueira M, Janic D, Kempton C, Matytsina I, Misgav Met al. (2016). Interim results from a large multinational extension trial (guardian TM 2) using turoctocog alfa for prophylaxis and treatment of bleeding in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 22(5): e445–e449.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online(2016). Arzneistoffe: Turoctocog alfa | NovoEight® | 16 | 2014. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=50893, letzter Zugriff: 18.04.2017.

4.30 Umeclidinium + Vilanterol

Handelsname: Anoro®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Chronische obstruktive Lungenerkrankung	GlaxoSmithKline
ATC-Code: R03AL03	Markteinführung: Juli 2014
Darreichungsform: Pulver zur Inhalation	DDD: 1 DE ▼

Bewertung

Mit Markteinführung der Wirkstoffkombination Umeclidinium und Vilanterol (Anoro®) im Juli 2014 stand neben Glykopyrronium und Indacaterol (Ultibro®, Xoterna®) die zweite Fixkombination eines langwirkenden Anticholinergikums (*Long-acting Muscarinic Antagonist*, LAMA) mit einem lang wirkenden Beta₂-Agonisten (*Long-acting Beta Agonist*, LABA) zur Behandlung der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (*Chronic Obstructive Disease*, COPD) zur Verfügung. Umeclidinium ist eine Substanz mit antagonistischer Wirkung am Muscarinrezeptor Typ 3 (M₃), dessen Blockade in den Bronchien zu einer Dilatation des Gewebes führt und somit die Belüftung der Lunge erleichtert. Bei Vilanterol handelt es sich um einen Agonisten am Beta₂-Rezeptor, dessen Bindung eine Bronchodilatation bewirkt. Beide Substanzen fluten schnell an (maximale Plasmakonzentration nach 5 bis 15 Minuten) und weisen lange Halbwertszeiten auf (Umeclidinium 19 Stunden, Vilanterol 11 Stunden) (Burghuber et al., 2014). Vilanterol gehört daher zur Gruppe der *Ultra-long-acting Beta Agonists*. Die empfohlene Tagesdosis für das Inhalationspulver beträgt 55 µg Umeclidinium und 22 µg Vilanterol. Bei bestehenden Komorbiditäten wie Nieren- sowie leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen ist keine Anpassung des Dosierungsregimes notwendig. Zur Anwendung bei schweren Lebererkrankungen wurden keine Untersuchungen durchgeführt (Fachinformation Anoro®, 2016).

Das vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) durchgeführte Studienprogramm zur Zulassung umfasst acht Phase-III-Studien an insgesamt 6.835 Patienten. In den drei randomisierten, kontrollierten Studien (DB2113360, DB2113374, ZEP117115) (DeCramer et al., 2014; Maleki-Yazdi et al., 2014) wurde an insgesamt 1.747 Patienten mit einer COPD (Einsekundenkapazität (FEV₁) mindestens < 80 % des Sollwerts) die Wirksamkeit der fixen Kombination Umeclidinium-Vilanterol (55 µg zu 22 µg) gegenüber dem aktiven Komparator Tiotropium (18 µg) untersucht (Burghuber et al., 2014). Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied für die Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) und Symptomatik belegt werden (IQWiG, 2014). Aufgrund des Fehlens valider Daten kann für das Auftreten schwerer unerwünschter Arzneimittelereignisse (UAE) bei Langzeitanwendung insbesondere hinsichtlich

kardio- und zerebrovaskulärer Komplikationen keine Bewertung zur Sicherheit vorgenommen werden. Diese Aspekte untersucht aktuell eine durch den pU finanzierte *Post-Authorization Safety Study* (PASS) (201038 GSK, 2016), deren Ergebnisse voraussichtlich 2021 vorliegen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) sah **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** gegenüber den genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT). Die vorgelegten Studien zeigten für Patienten mit mittleren Schweregraden der COPD ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll) keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Endpunkte Mortalität, Morbidität, HRQoL und Symptomatik. Für Erkrankte mit schwereren COPD-Stadien ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV_1 < 50\%$ oder respiratorischer Insuffizienz) mit mindestens zwei Exazerbationen jährlich wurden keine verwertbaren Daten vom pU vorgelegt (G-BA, 2015).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
Weitere Therapieoption 	kein Vorteil gegenüber zVT 	teils günstiger als zVT

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten*

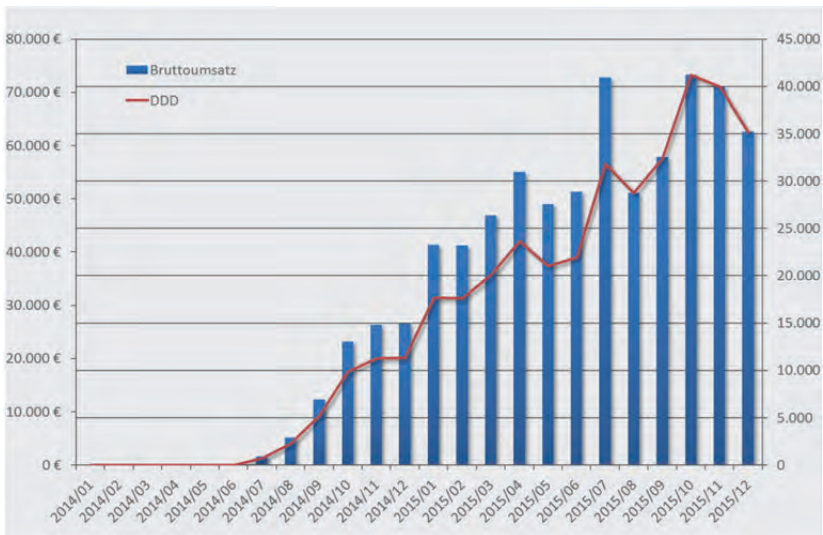
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Umeclidinium plus Vilanterol	1x tgl.	365	718,08 €
Vergleichstherapie			
Tiotropium	1x tgl.	365	580,88 €
und/oder			
Formoterol	2x tgl.	365	296,42 €
Salmeterol	2x tgl.	365	209,94 €

* excl. inhalativer Corticosteroide bei Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit \geq 2 Exazerbationen pro Jahr

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Obwohl Studien keinen Vorteil gegenüber anderen Vergleichstherapien belegten, stiegen sowohl die Bruttoumsätze als auch die verordneten Tagesdosen im Verlauf der Markteinführung an und erreichten ihr Maximum im Oktober 2015 mit ca. 70.000 Euro bzw. 40.000 DDD. In den beiden darauffolgenden Monaten zeigen beide Parameter einen Einbruch. Nachdem der G-BA bereits im Januar 2015 die Eingruppierung der Wirkstoffkombination in die entsprechende Festbetragsgruppe vorgenommen hatte, führten die Preisverhandlungen zwischen dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen und dem pU zu einem Erstattungsbetrag, der unter den bisherigen Abgabepreisen lag (GSK & GKV, 2015). In Abb. 4.19 zeigt sich resultierend im August 2015 eine vorübergehende Reduktion der Bruttoumsätze.

Abbildung 4.19: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Umeclidinium + Vilanterol nach Monaten (2014 – 2015)



Quellen

- Burghuber C, Oleschewski H, Studnicka M (2014): Umeclidinium/Vilanterol bei der Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). *Journal of Medical Drug Reviews* (4): 109-120.
- DeCramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G et al. (2014). Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respiratory Medicine* 2 (6): 472-486.
- Fachinformation Anoro® (2016). Fachinformation Anoro®. Stand der Information: September 2016. www.fachinfo.de/api/search/fi, letzter Zugriff: 28.02.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Umeclidinium/Vilanterol. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3075/2015-01-08_AM-RL-XII_Umeclidinium-Vilanterol_2014-07-15-D-117_TrG.pdf, letzter Zugriff: 15.03.2017.
- GSK – GlaxoSmithKline (2016). Find Studies. Study ID 201038. Stand der Information: März 2017. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201038#ps>, letzter Zugriff: 20.03.2017.
- GSK – GlaxoSmithKline, GKV-Spitzenverband (2015). Gemeinsame Pressemitteilung: Erstattungsbeitrag für fixe Wirkstoffkombination für COPD-Patienten vereinbart. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/pressemitteilungen/2015_1/Gm_PM_2015-07-27_AMNOG_-_GlaxoSmithKline_Stackelberg.pdf, letzter Zugriff: 20.03.2017.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2014). IQWiG-Bericht-Nr. 248. Dossierbewertung Umeclidinium/Vilanterol. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Auftrag A14-22. Stand der Information Oktober 2014. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-560/A14-22_Umeclidinium-Vilanterol_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, letzter Zugriff: 20.03.2017.

4.31 Vedolizumab

Handelsname: Entyvio®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikationen: Morbus Crohn/Colitis ulcerosa	Millennium Pharmaceuticals,
ATC-Code: L04AA33	jetzt Takeda
Darreichungsform: Pulver f. e. Konzentrat	Markteinführung: Juli 2014
z. Herstellung einer Infusionslösung	DDD: 5,4 mg parenteral ▼

Bewertung

Mit Vedolizumab (Handelsname: Entyvio®) steht ein humanisierter, monoklonaler Antikörper zur Verfügung, welcher spezifisch an $\alpha_4\beta_7$ -Integrin bindet und hierdurch das Eindringen von T-Helfer-Lymphozyten in die Darmwand verhindert. Andere Integrine, wie $\alpha_4\beta_1$, welches von Natalizumab inhibiert wird, oder $\alpha_E\beta_7$ -Integrin werden nicht gehemmt (CHMP, 2014a). Seitens der europäischen Kommission (EC) erhielt Vedolizumab am 22. Mai 2014 die Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn (MC) bzw. Colitis ulcerosa (CU), die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha-(TNF $_{\alpha}$)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (CHMP, 2014b). Vedolizumab wird als Infusion mit 300 mg Wirkstoff über 30 Minuten verabreicht, zu Beginn der Therapie in den Wochen 0, 2 und 6, sodann im Abstand von acht Wochen. Bei ungünstigem Ansprechen kann die Dosierungsfrequenz auf alle vier Wochen reduziert werden. Bei Unterbrechung der Therapie mit Vedolizumab kann diese auch nach bis zu einem Jahr sowohl bei MC als auch bei CU wiederaufgenommen werden, hierbei kann auch ein vierwöchiges Dosierungsintervall erfolgen (CHMP, 2014a).

Die Zulassung von Vedolizumab zur Therapie bei CED beruht auf den Phase-III-Studien GEMINI I (CU) sowie GEMINI II und III (MC).

Für die Indikation CU wurden zwei integrierte, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studien GEMINI I bzw. C13006 (Sponsor: Millennium Pharmaceuticals; NCT00783718) mit Vedolizumab in fixer Dosis von 300 mg durchgeführt, wobei weiterhin in eine sechswöchige Initialphase sowie Erhaltungphase von Woche 7 bis 52 unterschieden wird. Eingeschlossen wurden 895 CU-Patienten mit einem *Mayo-Clinic Score* von 6 bis 12 sowie unzureichendem Ansprechen der Therapie mit Immunmodulatoren oder TNF $_{\alpha}$ -Antagonisten. In der sechswöchigen Initialphase mit Infusionen an Tag 1 und 15, erfolgte in der Kohorte 1 mit n=374 CU-Patienten eine 3:2 Randomisierung zu Vedolizumab oder Placebo, in Kohorte 2 wurden n=521 CU-Patienten *Open-Label* therapiert. Die CU-Patienten, welche in Woche 6 ein therapeutisches Ansprechen

zeigten (*Responder*), wurden für die Erhaltungsphase nunmehr 1:1:1 randomisiert zu Vedolizumab alle acht Wochen, alle vier Wochen oder Placebo. Nach Woche 52 konnten die Patienten an der Langzeitstudie C13008 (Sponsor: Millennium Pharmaceuticals, NCT00790933) teilnehmen, welche im Juli 2017 beendet wird. Den primären Endpunkt der Initialphase, klinisches Ansprechen auf zweimalige Gabe von 300 mg Vedolizumab, definiert als ≥ 30 % des Baselinewertes oder ≥ 3 Punkte des *Mayo-Scores* erreichten 25,5 % unter Placebo sowie 47,1 % unter Vedolizumab, eine klinische Remission (*Mayo-score* < 2) erzielten 5 % unter Placebo und 17 % unter Vedolizumab ($p < 0,0001$). Zu Woche 52 zeigten 24 % unter Placebo, 57 % bei achtwöchiger Gabe von Vedolizumab (V8) sowie 52 % bei vierwöchiger Gabe von Vedolizumab (V4) klinisches Ansprechen ($n=126/122/125$) und klinische Remission bei 16 % unter Placebo, 42 % unter V8 sowie 45 % unter V4. Somit konnte statistisch signifikant gegenüber Placebo die Wirksamkeit von Vedolizumab nachgewiesen werden, Unterschiede hinsichtlich Mortalität zeigten sich nicht, Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) wurden mittels den Erhebungsinstrumenten *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ, *Short Form-36*, SF-36 sowie *EuroQoL*, EQ-5D untersucht, laut Fachinformation waren die Verbesserungen in den Wochen 6 und 52 „signifikant größer“ (Feagan, 2013; ClinicalTrials.gov, 2008a; CHMP, 2014c; 2014a).

Für die Zulassung in der Indikation mittelschwere bis schwere MC wurden die beiden Phase-III-Studien GEMINI II und III durchgeführt.

Die zweiphasige, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie GEMINI II bzw. C13007 (Sponsor: Millennium Pharmaceuticals; NCT00783692) war ähnlich GEMINI I konzipiert. Während der sechswöchigen Initialphase erhielt die Kohorte 1, welche 3:2 randomisiert war, entweder 300 mg Vedolizumab ($n=220$) an den Tagen 1 und 15 oder Placebo ($n=148$), in Kohorte 2 wurde open-label Vedolizumab analog verabreicht ($n=747$). Hiernach wurden die *Responder* ($n=461$) für die Erhaltungsphase von Woche 7 bis 52 im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten entweder 300 mg Vedolizumab alle vier (V4) ($n=154$) bzw. acht Wochen (V8) ($n=154$) oder Placebo ($n=153$). Im Anschluss war eine Teilnahme an der Langzeitsicherheitsstudie C13008 (Sponsor: Millennium Pharmaceuticals, NCT00790933) mit *Open-Label* Therapie Vedolizumab möglich. eingeschlossen werden konnten Patienten mit mittelschwerem bzw. schwerem MC, einem *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI von 220 bis 450 sowie Wirkungsverlust unter Glucocorticoid, Immunmodulator oder TNF $_{\alpha}$ -Antagonist. In der Initialphase waren als primäre Endpunkte in Woche 6 der Anteil Patienten in klinischer Remission (CDAI-Score ≤ 150 Punkte) sowie mit verbessertem klinischen Ansprechen (Abnahme des CDAI-Scores ≥ 100 Punkte Woche 0 bis Woche 6) definiert, wobei nur für „klinische Remission“ (Placebo 7 %, Vedolizumab 15 %) statistische Signifi-

kanz ($p < 0,05$) gezeigt werden konnte, bei verbessertem klinischen Ansprechen jedoch nicht (Placebo 26 % gegenüber Vedolizumab 31 %). In Woche 52 wurde bei 22 % unter Placebo gegenüber 39 % V4 ($p < 0,001$) bzw. 36 % V8 ($p < 0,05$) „klinische Remission“ nachgewiesen, ein „verbessertes klinisches Ansprechen“ bei 30 % unter Placebo, bei 44 % unter V4 sowie 45 % unter V8 ($p < 0,001$) (ClinicalTrials.gov, 2008b; Sandborn, 2013). In GEMINI II traten unter Vedolizumab vermehrt schwere Nebenwirkungen (24,4 % versus 15,3 %), schwere Infektionen (5,5 % versus 3,0 %), mehr Infektionen (44,1 % gegenüber 40,2 %) auf. Im Rahmen exploratorischer Analysen zur HRQoL konnte sowohl für V4 als auch V8 eine signifikante Verbesserung der EQ-5D- und VAS-Werte, von IBDQ-Gesamt-Score als auch IBDQ-Subskalen für Darmsymptome und Körperfunktion laut Fachinformation gezeigt werden (Sandborn, 2013; CHMP, 2014a).




In der ergänzenden Studie GEMINI III mit kurzer, zehnwöchiger Dauer mit Patienten, welche zuvor unter $\text{TNF}\alpha$ -Antagonisten Wirkungsverlust zeigten, konnte zwischen Vedolizumab und Scheinmedikament im primären Endpunkt „klinische Remission in Woche 6“ kein Unterschied gezeigt werden (CHMP, 2014a).

Im klinischen Alltag zu beachten ist, dass sich unter der Therapie mit Vedolizumab 4 % der Patienten Antikörper gegen Vedolizumab (Anti-Drug-Antikörper ADA) bilden und bei 4 % infusionsassoziierte Reaktionen (IAR) auftreten (Hafner-Blumenstiel et al., 2015).

Der G-BA identifizierte gemäß der Zulassung von Vedolizumab vier Subgruppen im Kontext der Bewertung der Nutzenbewertung, einerseits die beiden chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) CU und MC, sowie jeweils „Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen“ sowie Patienten, welche „auf einen $\text{TNF}\alpha$ -Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen“. Im Beschluss vom 8. Januar 2015 konnte der G-BA aufgrund des vom pU vorgelegten indirekten Vergleiches nach Bucher **keinen Zusatznutzen** gegenüber zweckmäßiger Vergleichstherapie zVT feststellen (G-BA, 2015a).

Der G-BA führt als Begründung hierzu aus, dass die Studien GEMINI I und ULTRA 1 bzw. 2 (Adalimumab) zu unterschiedliche Studiendesigns und -populationen aufweisen, um basierend auf einem adjustierten Vergleich nach Bucher Aussagen zum Zusatznutzen gegenüber zVT ableiten zu können, insbesondere die unterschiedliche Randomisierung von Respondern und Non-Respondern in Initial- und Erhaltungsphasen der Studien. Auch die Vergleiche mit den Studien GEMINI II und III erkannte der G-BA mit Hinweis auf die geringen Effektstärken bei MC nicht an (G-BA, 2015b).

Der Stellenwert der Therapie mit Vedolizumab ist in Ermangelung von direkt vergleichenden Studien Vedolizumab/TNF α -Antagonisten bei TNF α -Antagonisten-naiven CED-Patienten unklar. Zudem fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit. Falls jedoch Basis- (Azathioprin, 6-Mercaptopurin-) und Eskalationstherapie erfolglos verlaufen, stellt Vedolizumab ggf. eine zusätzliche Option dar (AKdÄ & KBV, 2016; HAS, 2015; AKdÄ, 2014).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Erster selektiver $\alpha_4\beta_7$ -Integrinantagonist bei CED	 Keine Studien gegenüber zVT, daher kein Nachweis eines Zusatznutzens seitens des G-BA	 Nach erfolgter Verhandlung eines Erstattungsbetrages nur teils günstiger als zVT

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Vedolizumab*	1 Infusion alle 8 oder 4 Wochen	6,5 – 13	21.017,96 – 39.114,14 €
Vergleichstherapie			
Adalimumab	1x s.c. alle 2 Wochen bzw. 1x wöchentlich	26 – 52	22.669,23 – 45.338,45 €
Infliximab *	1x alle 8 Wochen i.v.	6,5	26.825,51 €
Infliximab Biosimilars (Flixabi, Inflectra, Remsima)*	1x alle 8 Wochen i.v.	6,5	20.260,30 – 23.926,60 €

* Applikation als Infusionslösung, d.h. inkl. Herstellung bezogen auf 72 kg KG

Quellen

- AKdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2014). Neue Arzneimittel Entyvio (Vedolizumab). www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201412-Entyvio.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2017.
- AKdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft & KBV – Kassenärztliche Bundesvereinigung (2016). Wirkstoff AKTUELL - Ausgabe 05/2016: Vedolizumab. Information nach § 73(8) SGB V. www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv/Vedolizumab.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2017.
- Baumgart DC, Sandborn WJ (2012). Crohn's disease. *The Lancet*, 380(9853), 1590–1605.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014a). SPC Vedolizumab Entyvio: EPAR Annex I - Summary of product characteristics. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014c). Assessment report EPAR: Entyvio, INN-vedolizumab. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002782/WC500168530.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014b). Entyvio, INN-vedolizumab: Summary for the public. EMA/337860/2014. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002782/WC500168532.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2017.
- ClinicalTrials.gov (2008a). Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients with moderate to severe Ulcerative Colitis: GEMINI I. NCT00783718. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00783718?term=NCT00783718&rank=1>, letzter Zugriff: 25.07.2017.
- ClinicalTrials.gov (2008b). Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients with moderate to severe Crohn's Disease (GEMINI II): NCT00783692. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00783692?term=NCT00783692&rank=1>, letzter Zugriff: 25.07.2017.
- Feagan BG (2013). Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *NEJM* 369(8), 699–710.
- Fricke U (2015). Pharmakologische Bewertungen (Prof. Fricke) - 2014: InVo. Informationen zu Verordnungen in der GKV. https://www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/invo/pharm_bewert_am_2014_invo.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015a). Beschluss Vedolizumab: Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vedolizumab. Retrieved from https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2143/2015-01-08_AM-RL-XII_Vedolizumab_2014-07-15-D-122_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015b). Tragende Gründe - Vedolizumab. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3074/2015-01-08_AM-RL-XII_Vedolizumab_2014-07-15-D-122_TrG.pdf
- Hafner-Blumenstiel V, Mentzer D, Weisser K (2015). Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen unter intravenöser Therapie mit monoklonalen Antikörpern. www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2015/2-2015.pdf?__blob=publicationFile&v=3, letzter Zugriff: 25.07.2017.
- has (2015). Entyvio - Vedolizumab: Brief summary of the transparency committee opinion. ENTYVIO_SApub_CT13507_EN_val. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/entyvio_summary_ct13507.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2017.

Sandborn WJ (2013). Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *NEJM* 369(8): 711–721.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2014). Vedolizumab - Entyvio: Neue Arzneistoffe. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=53474#, letzter Zugriff: 25.07.2017.

Prescrire International (2015). vedolizumab (Entyvio): No proven advantage in Crohn's disease or ulcerative colitis. *Prescrire Int.* 24(162): 178-179.

4.32 Vilanterol + Fluticasonfuroat

Handelsname: Relvar® Ellipta®	Pharmazeutischer Unternehmer: GlaxoSmithKline
Indikation: Asthma bronchiale, chronisch obstruktive Lungenerkrankung	
ATC-Code: R03AK10	Markteinführung: Januar 2014
Darreichungsform: Inhalationspulver	DDD: 25 µg (Vilanterol) ▼

Bewertung

Mit der Zulassung des Vilanterol (als Trifenat)- und Fluticasonfuroat-haltigen Inhalates (Relvar® Ellipta®) durch die Europäische Kommission (*European Commission*, EC) stand 2014 die fünfte Kombination aus inhalativem Glucocorticoid (ICS) und langwirkendem Beta₂-Sympatomimetikum (*Long-acting Beta Agonists*, LABA) zur Verfügung. Die Indikation umfasst sowohl die Therapie von Asthma ab dem 13. Lebensjahr als auch die Anwendung zur Symptomlinderung bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, COPD) bei erwachsenen Patienten (EMA, 2013a). Vilanterol, ein Agonist am Beta₂-Rezeptor, bewirkt die Relaxation glatter Muskelzellen der Atemwege und erzeugt damit eine Bronchodilatation. In Folge führt dies zu einer besseren Belüftung der Lunge und somit zur Symptomlinderung. Bei Asthma sowie COPD liegt ein Entzündungsprozess im Bronchialgewebe vor, der mit Fluticasonfuroat, einem immunmodulierenden Kortikosteroid, abgeschwächt werden soll (EMA, 2013b). Die Anwendung erfolgt einmal täglich zur gleichen Zeit, um durch die Erhaltung eines Wirkspiegels (*Steady-States*) therapeutisch optimale Wirkstoffkonzentrationen zu erzielen. Die empfohlene Dosierung beträgt bei Asthma Dosis 92/22 µg (Fluticasonfuroat/Vilanterol), die bei ungenügender Symptomkontrolle auf 184/22 µg angepasst werden kann. Bei COPD Patienten sieht die Empfehlung des pharmazeutischen Unternehmers (pU) nur die Dosierung 92/22 µg vor. Bei Vorliegen mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörungen beträgt die Höchstdosis 92/22 µg (EMA, 2013a).

Die Kernevidenz innerhalb des Zulassungsverfahrens für das Indikationsgebiet Asthma besteht im Wesentlichen aus den vom pU gesponserten Studien HZA106827, HZA106829 und HZA106837 (EMA, 2013b). In der Gesamtschau verbesserte die Kombination Fluticasonfuroat/Vilanterol (FF/VI) 92/22 µg nur gegenüber Placebo signifikant die Lungenfunktion, die mit Hilfe der co-primären Endpunkte Änderung des FEV₁-Talwertes (vor Bronchodilatator-Gabe und vor Medikation) gegenüber dem Ausgangswert bei Fortschreiben des zuletzt beobachteten Wertes (*Last Observation Carried Forward*, LOCF) zum Ende des Beobachtungszeitraumes FEV₁ (LCOF) sowie das gewichtete mittlere serielle FEV₁ über 0 bis 24 Stunden nach Medikation FEV₁ (0-24h) beschrieben wurde, um 172 ml FEV₁ (LCOF)




bzw. 302 ml FEV₁ (0-24h) zu erreichen. Für den Vergleich mit der Monotherapie mit Fluticasonfuroat 92 µg konnte aufgrund fehlender Signifikanz keine Einschätzung vorgenommen werden (Bleecker et al., 2013). In einer weiteren doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie (*Randomised Controlled Trial*, RCT) (O'Byrne et al., 2013) mit FF/VI 184/22 µg konnte ein signifikanter Vorteil gegenüber der Monotherapie mit ICS 184 µg FF und 500 µg Fluticasonpropionat (FP) belegt werden. Bezüglich der Änderung des FEV₁-Talwertes zeigte sich ein Behandlungsunterschied zu den Einzelsubstanzen von 193 ml zu FF ($p < 0,001$) und 210 ml zu FP ($p < 0,001$). Für den sowohl klinisch als auch patientenrelevanten Endpunkt der prozentualen Änderung der 24-Stunden-Phasen im Vergleich ohne Begleitmedikation gegenüber dem Ausgangswert senkte FF/VI 184/22 µg die Rate um 11,7 % stärker als FF allein ($p < 0,001$). Der Vergleich mit FP ist statistisch nicht aussagekräftig (6,3 %; $p=0,067$). Weitere Vergleiche zur Wirksamkeit auf die Lungenfunktion mit anderen ICS/LABA Kombinationen sind begrenzt. Der pU legte lediglich die vergleichende Studie HZA 113091 (Woodcock et al. 2013) vor. In der Gegenüberstellung von FF/VI 92/ 22 µg mit FP/Salmeterol 250/50 µg wurden hinsichtlich der Wirksamkeit auf die Lungenfunktion sowie patientenbezogener Endpunkte keine signifikanten Ergebnisse detektiert. Auch die Eignung des gewählten Komparators Fluticasonfuroat ist fraglich, da die Substanz zum Untersuchungszeitpunkt im Gegensatz zu Fluticasonpropionat nicht für die Indikation zugelassen war. Eine eingeschränkte Datenlage liegt auch für Asthma-Exazerbationen vor. So registrierte die RCT (Bateman et al, 2013) eine Reduktion des Risikos durch FF/VI 92/22 µg gegenüber FF 92 µg um 20 %. Bei der Bewertung dieser Beobachtung ist ein mögliches Verzerrungspotential angesichts methodischer Limitationen zu berücksichtigen. Auch die Beurteilung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) der *European Medicines Agency* (EMA) fiel heterogen aus. Einige Mitglieder des CHMP waren gegen die Empfehlung zur Marktzulassung und kritisierten insbesondere das Fehlen von Belegen, die die Überlegenheit bzw. Nicht-Unterlegenheit von FF/VI gegenüber anderen ICS und LABA sowohl in der Kombination als auch in der Monotherapie zeigten (EMA, 2013).

Im Rahmen der regulatorischen Anforderungen der EMA legte der pU für die Indikation COPD die gepoolten Daten der Studien HZC102970 und HZC102871 (Dransfield et al., 2013) vor. Die Zielstellung bestand in der Untersuchung des Risikos für das Auftreten mittelschwerer bis schwerer Exazerbationen unter FF/VI 44/22 µg, 92/22 µg, 184/22 µg und VI allein. Erst nach Analyse der zusammengeführten Daten wurde ein signifikantes Ergebnis generiert, das für alle Dosierungen eine Risikoreduktion gegenüber VI von 21 bis 34 % aufwies. Diese Überlegenheit bestand auch für den sekundären Endpunkt der moderaten Exazerbationen. Der Endpunkt „schwere Exazerbationen“ wurde nicht separat erfasst. Für den patienten-

tenrelevanten Endpunkt des nächtlichen Erwachens sowie Dyspnoe schnitt die Kombination FF/VI 92/22 µg gegenüber der Monotherapie besser ab (mittlere Differenz -0,08 p < 0,0012; -0,09 p < 0,0001). Die placebokontrollierte Studie HZC112206 (Kerwin et al., 2013) untersuchte den Einfluss der Komparatoren FF/VI 44/22 µg, 92/22 µg auf die Lungenfunktion, die durch die co-primären Endpunkte „mittleres gewichtetes FEV₁“ (0 bis 4 Stunden nach Bronchodilatatorgabe) und „Änderung des FEV₁“ (nach 23 bis 24 Stunden) charakterisiert wurde. Dabei verbesserte die Kombination 92/22 µg gegenüber Placebo (FEV_{1 0-4}=173 ml; Konfidenzintervall (*Confidence Interval*, CI) 123 bis 224 ml; p < 0,001; FEV_{1 23-24}=115 ml 60 bis 169 ml p < 0,001) sowie FF 92 µg (FEV_{1 0-4}=120 ml; CI 70 bis 170 ml; p<0,001, FEV_{1 23-24}=82 ml; CI 28 bis 136 ml; p < 0,03) signifikant die Lungenfunktion, während der Vergleich mit VI keinen Beleg für einen Vorteil ausweist (FEV₁=48 ml; p=0,082). Im Hinblick auf die zur Bestätigung der klinischen Relevanz (*Minimal Clinically Important Difference*, MCID) mindestens geforderte Änderung des Volumens von 100 bis 150 ml (Glissen et al., 2007) ist der Stellenwert des Behandlungsunterschieds zwischen der Kombination und der Monotherapie mit FF fraglich. So unterschreitet das CI das geforderte Niveau. Wie bereits für die Indikation Asthma formulierten einige Experten des CHMP eine abweichende Stellungnahme und konstatierten, dass keine Überlegenheit der Kombination gegenüber Placebo bezüglich des Einflusses auf die Symptomatik belegt sei. Auch die Eignung des eingesetzten Komparators Vilanterol, der keine Zulassung für die geprüfte Indikation aufwies, wurde im Hinblick auf mögliche Alternativen bemängelt.

Die Experten kritisierten weiterhin das nicht abschließend abschätzbare Risiko für Pneumonien, das insbesondere in der COPD-Studie (Dransfield et al., 2013) in sämtlichen Gruppen mit Intervention erhöht war. In den FF/VI-Armen lag der Anteil im Mittel bei 6 %, während er bei VI allein 3,3 % und bei Placebo unter 1 % lag. Daher beauftragte die Europäische Kommission den pU mit der Durchführung von *Post-Authorization-Safety-Studies* (PASS), um das Risiko für Pneumonien für beide Indikationen zu untersuchen. Im Rahmen der Erstellung eines Reviews zum Einsatz von ICS bei COPD durch das *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) der EMA wurde die Problematik als Klasseneffekt diskutiert und die Aufnahme in entsprechende Patienten- und Fachinformationen empfohlen (EMA, 2016c).

Der pU reichte kein Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren ein, sodass der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) **keine Bewertung** nach §35a SGBV vornehmen konnte. Es erfolgte die Eingruppierung in die bestehende Festbetragsgruppe „Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta₂-Sympathomimetika, Gruppe 1“ (G-BA, 2014).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Weitere Kombination ICS/LABA zur Therapie Asthma und COPD	 Es fehlen Studien zur Wirksamkeit mit weiteren zugelassenen ICS/LABA-Kombinationen	 Festbetragsgruppe: GKV-Wirtschaftlichkeit gewährleistet, keine Mehrkosten für Patienten.

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Variante ohne besonderen Stellenwert	–	Nothing new	Analogpräparat

Kosten

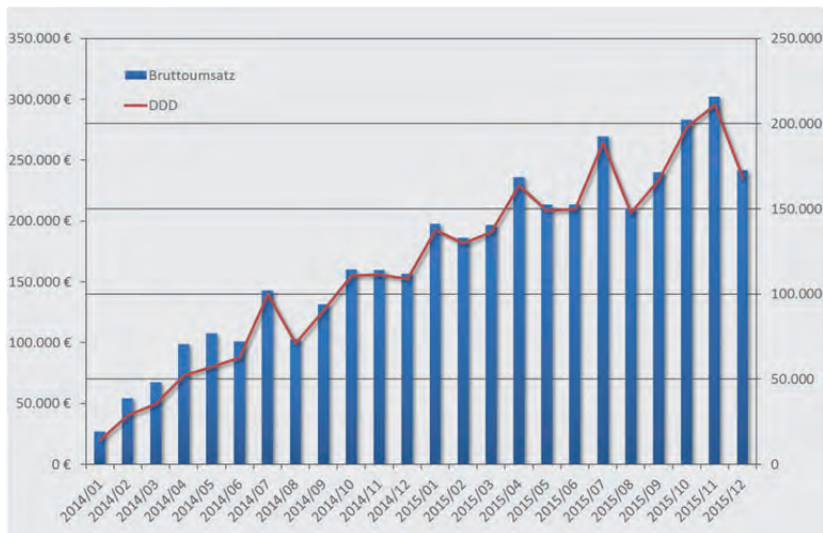
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Vilanterol + Fluticasonfuroat	1 x tgl. 1 Hub	365	536,31 €
Festbetragsgruppe*	1 x tgl. 1 Hub	365	536,31 €
Mehrkosten für Patienten			keine

*Festbetragsgruppe: Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1, Stufe 3

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Seit Markteintritt der Kombination Fluticasonfuroat/Vilanterol im Januar 2014 steigen innerhalb des betrachteten Zeitraums die Bruttoumsätze und DDD mit Fluktuationen stetig an. Mit Inkrafttreten des Festbetrages zum 1. Juli 2014 sanken die Verkaufspreise im Mittel um 12 % (Lauer-Fischer, 2017). Im November 2015 erreichten sowohl die Bruttoumsätze als auch die DDD jeweils ihren Maximalwert mit 302.039 Euro bzw. 211.200 DDD.

Abbildung 4.20: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Vilanterol + Fluticasonfuroat nach Monaten (2014 – 2015)



Quellen

a-t - arznei-telegramm (2014). Neu auf dem Markt: Asthma/COPD: Fluticasonfuroat-Vilanterol-Inhalat (Relvar Ellipta) a-t 45: 29-30.

Bateman ED, O'Byrne PM, Busse WW, Lötvall J, Bleecker ER, Andersen L et al. (2014). Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. Thorax 69(4):312-9.

Bleecker ER, Lötvall J, O'Byrne PM, Woodcock A, Busse WW, Kerwin EM et al. (2014). Fluticasone Furoate–Vilanterol 100-25 mcg Compared with Fluticasone Furoate 100 mcg in Asthma: A Randomized Trial. The Journal of Allergy and Clinical Immunology. Practice 2(5): 553-561.

Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, Vestbo J et al. (2013). Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. Lancet Respir Med 1(3):210-223..

EMA – European Medicines Agency (2013). Annex I. Summary of product characteristics. Stand der Information: April 2015. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001250/WC500150993.pdf, letzter Zugriff: 24.03.2017.

EMA – European Medicines Agency (2016). EPAR Scientific Conclusions. Stand der Information: Juli 2016. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/002673/WC500210328.pdf, letzter Zugriff: 24.03.2017.

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

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung des Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 36a SGB V und Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2031/2014-07-17_AM-RL-IX-XII_Beta2-Sympathomimetika_inhalativ_Eingr_Olodaterol_Gr1_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 20.03.2017.
- Gillissen A, Buhl R, Kardos P, Puhán M, Rabe KF, Rothe T et al. (2008). Trial end-point in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): minimal clinically important difference. *Pneumologie* 62(3):149-155.
- Kerwin EM, Scott-Wilson C, Sanford L, Rennard S, Agusti A, Barnes N et al. (2013). A randomised trial of fluticasone furoate/vilanterol (50/25 µg; 100/25 µg) on lung function in COPD. *Respir Med* 107(4):560-569..
- Lauer-Fischer (2017). Archiv 1.5.2014 – 15.12.2015. www.webapo.de, letzter Zugriff: 15.08.17.
- O'Byrne PM, Bleecker ER, Bateman ED, Busse WW, Woodcock A, Forth R et al. (2014). Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. *Eur Respir J* 43(3):773-782.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2014). Neue Arzneistoffe: Vilanterol Relvar® Ellipta®:28. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=50892, letzter Zugriff: 15.08.17.
- Prescrire International (2016). Vilanterol + fluticasone. Asthma and COPD: yet another beta-2 agonist and corticosteroid combination. *Prescrire Int* 25 (170): 94.
- Woodcock A, Bleecker ER, Lötvall J, O'Byrne PM, Bateman ED, Medley H et al. (2013). Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Combination in Adult and Adolescent Patients With Persistent Asthma: A Randomized Trial. *Chest*. 144(4):1222-1229.

Tabelle 5.1: Zusammenfassung der Wirkstoffbewertungen (neue Wirkstoffe des Jahres 2014) nach dem im Report genutzten Ampelschema

Wirkstoff	pU	Bewertung			Eingang in Leitlinien ¹	Besonderheiten nach Markteinführung
		Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten		
Albiglutid	GlaxoSmith Kline	○●○	○●○	●○○		
Alipogentiparvovec (O)	Unique	○○●	●○○	○○○		Verkehrsfähigkeit endet Okt. 2017
Bedaquiltrin (O)	Janssen	○●○	○●○	○○○	WHO	G-BA Verfahren eingestellt, neuer Warnhinweis (EMA)
Cabozantinib (O)	Ipsen Pharma	●○○	●○○	○○○	ATA Guidelines, AWMF	neues Anwendungsgebiet
Cholsäure (O)	Laboratoires CYRS	○○●	○●○	○○○		Blaue Hand
Cobicistat	Gilead	●○○	●○○	○○●	S2k	
Dacatasvir	BristolMyers-Squibb	○●○	○●○	●○○	DGVS S3	RHB
Delamanid (O)	Otsuka	○●○	○●○	○○○	WHO	Blaue Hand
Dexlansoprazol	Takeda	●○○	●○○	○○●		
Dimethylfumarat	Biogen Idec	○●○	○●○	○●○	XKNMS	2 RHB, 4 G-BA-Beschlüsse
Dolutegravir	ViiV Healthcare	○●○	○●○	●○○	S2k	Zulassungserweiterung Kinder, 5 G-BA-B.
Etosulfase alfa (O)	Biomarin Europe	○○●	○●○	○○○		Blaue Hand
Empagliflozin	Boehringer Ingelheim	●○○	○●○	○●○	NVL (DEGAM, AkdÄ vs. DDG, DGIM), ESC	2 Rikobewertungsverfahren, + Infobriefe (EMA, BfArM) SGLT2-Gruppe
Ebrutinib (O)	Janssen	○●○	○●○	○○○	NCCN, ESMO	neue Anwendungsgebiete, 5 G-BA-Beschlüsse
Idelalisib	Gilead	○●○	●○○	○●○	NCCN, ESMO	2 RHB, 3 G-BA-Beschlüsse
Ledipasvir + Sofosbuvir	Gilead	○●○	○●○	●○○	DGVS S3	RHB
Macitentan (O)	Actelion	●○○	●○○	○○○	DGK, ESC, ERS	Blaue Hand
Nalmefen	Lundbeck	●○○	●○○	○●○	S3	
Obinutuzumab (O)	Roche	●○○	●○○	○○○	NCCN CLL	neues Anwendungsgebiet
Olodaterol	Boehringer Ingelheim	●○○	●○○	○○●	GOLD (WS-Gruppe)	
Riociguat (O)	Bayer	○●○	○●○	○○○	DGK, ESC, ERS	RHB
Siltuximab (O)	Janssen-Cilag	○○●	○●○	○○○	NCCN	
Simeprevir	Janssen	●○○	●○○	●○○	DGVS S3	
Simtocolog alfa	Octapharma	●○○	●○○	○●○	BÄK (WS-Gr.)	
Sofosbuvir	Gilead	○●○	○●○	●○○	DGVS S3	RHB
Sucroferric-Oxyhydroxid	vifor Fresenius Medical	●○○	●○○	○●○		
Teduglutid (O)	NPS Pharma	○○●	○●○	○○○	S3	Register EUPAS7973, Zulassungserweiterung Kinder, 2 G-BA-Beschlüsse
Trastuzumab Emtramsin	Roche	○●○	○●○	●○○	ASCO, ESMO, AGO	
Turoctocog alfa	Novo Nordisk	●○○	●○○	●○○	BÄK (WS-Gr.)	
Umeclidinium + Vilanterol	GlaxoSmith Kline	●○○	●○○	○●○	GOLD (WS-Gruppe)	
Vedolizumab	Takeda	○●○	○●○	○●○	2 ECCO (1 MC, 1 CU)	
Vilanterol + Fluticasonfuroat	GlaxoSmith Kline	●○○	●○○	○○●	GOLD, GINA (WS-Gruppe)	

¹ nur bei mindestens einer positiven Empfehlung

* Mehrkosten für Patienten

5 Diskussion

Gerd Glaeske

Insgesamt wurden 32 der im Jahre 2014 neu in den Arzneimittelmarkt in Deutschland eingeführten Wirkstoffe im Innovationsreport 2017 bewertet (vgl. zusammenfassende Tabelle 5.1), im Innovationsreport 2016 waren es mit 23 Produkten deutlich weniger. Im diesjährigen Innovationsreport wurden am häufigsten antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05) sowie antineoplastische Mittel (L01) mit jeweils fünf Wirkstoffen untersucht. Die Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (R03) sind am zweithäufigsten mit drei Wirkstoffen vertreten. Zwei behandelte Wirkstoffe waren es bei den ATC-3-Gruppen A10, A16, B02, C02, J04, L04, N07 und V03. Die übrigen ATC-Gruppen (A02, A05, C10) wurden von jeweils einem Wirkstoff repräsentiert (vgl. Tabelle 5.2).

Tabelle 5.2: Untersuchte ATC-Gruppen nach Häufigkeit

Untersuchte ATC-3-Gruppen		Anzahl Wirkstoffe nach Häufigkeit
J05	Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	5
L01	Antineoplastische Mittel	5
R03	Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	3
A10	Antidiabetika	2
A16	Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel	2
B02	Antihämorrhagika	2
C02	Antihypertensiva	2
J04	Mittel gegen Mykobakterien	2
L04	Immunsuppressiva	2
N07	Andere Mittel für das Nervensystem	2
V03	Alle übrigen therapeutischen Mittel	2
A02	Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	1
A05	Gallen- und Lebertherapie	1
C10	Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	1

Die größere Anzahl der untersuchten Wirkstoffe ist u.a. auf den hohen Anteil an Zulassungen für Orphan-Arzneimittel zurückzuführen – im Report 2016 gehörten lediglich drei (13 %) Wirkstoffe in diese Gruppe, 2017 dagegen zwölf (38 %). Dies waren im Einzelnen drei Krebsarzneimittel, zwei Mittel gegen Lungentuberkulose,

zwei Mittel gegen Lungenhochdruck und jeweils ein Mittel zur Behandlung bei speziellen Erkrankungen.

Tabelle 5.3: Orphan-Arzneimittel mit führender Indikation

Orphan-Arzneimittel	Führende Indikation
Cabozantinib/Cometriq®/Ipsen	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Kap. 4.4)
Ibrutinib/Imbruvica®/Janssen-Cilag u.a.	Chronische lymphatische Leukämie (Kap. 4.14)
Obinotuzumab/Gazyvaro®/Roche	Chronische lymphatische Leukämie (Kap. 4.19)
Bedaquilin/Situro®/Janssen	Multiresistente Lungentuberkulose (Kap. 4.3)
Delamanid/Deltyba®/Otsuka	Multiresistente Lungentuberkulose (Kap. 4.8)
Macitentan/Opsumit®/Actelion	Pulmonal arterielle Hypertonie (Kap. 4.17)
Riociguat/Adempas®/Bayer,MSD	Pulmonal arterielle Hypertonie (Kap. 4.21)
Alipogentiparvovec/Glybera®/UniQuere	Familiäre Lipoproteinlipasedefizienz (Kap. 4.2)
Cholsäure/Orphacol®/Laboratoire C.T.R.S.	Angeborene Störung der Gallensäuresynthese (Kap. 4.5)
Elosulfase alfa/Vimizim®/BioMarin	Mucopolysaccharidose Typ IVA (Kap. 4.12)
Siltuximab/Sylvant®/Janssen-Cilag	Castleman-Krankheit (Kap. 4.22)
Teduglutid/Revestive®/Shire Deutschland	Kurzdarmsyndrom (Kap. 4.27)

Bei strenger Auslegung des Begriffes „Seltene Krankheiten“ (*Orphan Disease*) würde man nicht alle diese Wirkstoffe zur Behandlung dieser Krankheiten klassifizieren, die pro Jahr nach der europäischen Definition bei maximal fünf von 10.000 Bewohnern eines Landes auftreten. Immer noch werden nämlich für Arzneimittel, die auch bei Krankheiten mit höherer Inzidenz eine Wirksamkeit zeigen, Indikationsansprüche gewählt, die mit der *Orphan Disease*-Definition schwer in Einklang zu bringen sind, maximal dürfen ca. 40.000 Personen betroffen sein. Die Vorteile eines solchen Vorgehens sind unübersehbar: Bei *Orphan*-Arzneimitteln wird in der frühen Nutzenbewertung grundsätzlich ein Zusatznutzen angenommen, Nachweise zum Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) nicht vorgelegt werden. Nachweispflicht besteht allerdings für das Ausmaß des Zusatznutzens, das dann durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertet werden muss und auch Auswirkungen auf die Preisverhandlungen und auf die Preisfindung hat. Dies schafft für die pU insgesamt einen maximalen Spielraum in der Vermarktung und für ihre Preisforderungen. Eine frühe Nutzenbewertung findet erst dann statt, wenn der GKV-Umsatz des jeweiligen *Orphan*-Arzneimittels die Grenze von 50 Mio. Euro in den letzten zwölf Monaten überschreitet, bis dahin gilt der Zusatznut-

zen als belegt. Dies ist im bewerteten Jahrgang inzwischen für Ibrutinib (Imbruvica®) und Macitentan (Opsumit®) der Fall. Die Notwendigkeit, therapeutische Möglichkeiten für die Behandlung von seltenen Krankheiten zu verbessern, ist zweifelsohne gegeben. Schlupflöcher für artifiziiell konstruierte kleine Patientengruppen in größeren Krankheitsentitäten mit dem Ziel, die Vorteile der *Orphan*-Arzneimittel im AMNOG-Prozess für sich zu nutzen, sollten aber geschlossen werden.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von *Orphan*-Arzneimitteln wird aber keineswegs häufig besonders positiv bewertet. Im Gegenteil: Eine Evaluation des Ausmaßes des Zusatznutzen für bestimmte Patientengruppen bei 53 *Orphan*-Arzneimitteln und bei 319 Nicht-*Orphan*-Arzneimitteln hat gezeigt, dass die *Orphan*-Arzneimittel nur für 9 % der Patientengruppen einen beträchtlichen Zusatznutzen zeigten, während dies bei 13 % der Nicht-*Orphan*-Arzneimittel der Fall war. Ein umgekehrtes Verhältnis ergab sich bei der Gegenüberstellung des nicht-quantifizierbaren Zusatznutzens auf der Ebene von Patientengruppen: Hier lag der Wert für *Orphan*-Arzneimittel bei 51 %, bei den Nicht-*Orphan*-Arzneimitteln bei 4 %, ein geringer Zusatznutzen für 32 % bei den *Orphan*-Arzneimitteln und 14 % bei den Nicht-*Orphan*-Arzneimitteln (Schwabe & Paffrath 2016, 161). All das sind Hinweise dafür, die Prüfung der *Orphan*-Arzneimittel im AMNOG Prozess zu differenzieren und eine bessere Grundlage für die Preisverhandlungen zu suchen und zu finden.

Die bisherige Sonderstellung der *Orphan*-Arzneimittel ist bereits häufiger vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) oder von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) kritisiert worden. Ein Beitrag unter der Überschrift „Zu guter Letzt ist alles selten“ hat die entsprechenden Argumente zusammengetragen (Windeler et al., 2010). Im Mittelpunkt steht dabei die Kritik, dass die pharmazeutischen Unternehmer „relativ häufige Krankheiten, wie zum Beispiel Krebserkrankungen, in kleine Untergruppen zerlegen“ (*Slicing*) (Dingermann, 2013, 35), um einen *Orphan-Disease*-Status für die relativ wenigen Patienten erreichen zu können. Schließlich kam es gerade im Bereich der Krebstherapie nach der Zulassung eines Mittels häufig genug zu einer gewollten oder zumindest zu einer tolerierten Indikationsausweitung, weil dann auch andere Patientengruppen im Rahmen eines Therapieversuchs mit diesem neuen Wirkstoff behandelt wurden. Man spricht in diesem Zusammenhang – wie im Software-Umfeld – auch von einem „Trojaner“, mit dem diese Indikationsausweitung möglichst unauffällig geräuschlos passiert – zur Steigerung des Umsatzes, ohne in eine Zulassung investieren zu müssen (Dingermann, 2013). Der Umsatz für alle *Orphan*-Arzneimittel in Deutschland betrug im Jahre 2010 immerhin bereits um die zwei Mrd. Euro.

Es gibt in der Zwischenzeit einige Beispiele für solche Strategien: Bei vier im Innovationsreport 2017 bewerteten *Orphan*-Arzneimitteln (Cabozantinib, Ibrutinib, Obinutuzumab, Riociguat) finden wir zwei Indikationen. Beim Wirkstoff Imatinib (Glivec[®], hier nicht bewertet) sind es in der Zwischenzeit neun Indikationen. Über die Abgrenzbarkeit dieser einzelnen Krankheiten, die jeweils zu einem *Orphan*-Arzneimittel-Status geführt haben, lässt sich ohne Frage unterschiedlicher Meinung sein. Bei Imatinib geht es dabei beispielsweise um eine Philadelphia-Chromosom (bcr-abl)-positive chronische myeloische Leukämie (Ph+-CML), eine Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie (Ph+-ALL), eine myelodysplastische/myeloproliferative Erkrankung (MDS/MPD) in Verbindung mit Gen-Umlagerungen des PDGF-Rezeptors (*Platelet-derived Growth Factor*) oder einen c-Kit-(CD 117)-positiver maligner gastrointestinaler Stromatumor (GIST) (Dingermann, 2013). Die oben erwähnte Regelung, nach der auch für einen solchen *Orphan*-Arzneimittel-Wirkstoff ab einem GKV-Umsatz von 50 Mio. Euro der Nachweis eines Zusatznutzens erbracht werden muss, hätte daher für dieses Produkt längst angewendet werden müssen. In der Zwischenzeit ist der *Orphan*-Arzneimittel-Status für dieses Produkt allerdings erloschen, es ist mittlerweile als Generikum erhältlich.

Eine ähnliche Entwicklung wie beim Imatinib könnte sich auch für das 2014 zugelassene Ibrutinib (Imbruvica[®]) ergeben. Dieses Mittel wurde ebenfalls als *Orphan*-Arzneimittel für die Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, Morbus Waldenström und Mantelzell-Lymphom zugelassen und erreichte 2016 bereits einen Industrieumsatz von knapp 140 Mio. Euro. Damit dürfte das GKV-Limit von 50 Mio. Euro ohne Zweifel überschritten sein. Auch beim als *Orphan*-Arzneimittel im Jahr 2014 zugelassenen Riociguat (Adempas[®]) fällt auf, dass neben den zugelassenen Anwendungsgebieten CTEPH und PAH WHO-FC II und III weitere Studien mit dem Ziel der Indikationserweiterung durchgeführt wurden. Die Studien „RISE-IIP“ und „PATENT-plus“ wurden jedoch abgebrochen und weitere Kontraindikationen in der Fachinformation ergänzt, teils kommuniziert mittels Rote-Hand-Brief (Bayer, 2016).

Neben den zwölf *Orphan*-Arzneimitteln wurden im Jahre 2014 weitere 20 in den Markt eingeführte Wirkstoffe analysiert. Die Bewertungen nach zwei Jahren Erfahrungen mit diesen neuen Mitteln fallen deutlich weniger gut aus als in den Jahren zuvor:

Kein einziges Mittel erreicht einen Gesamtscore, der eine grüne Ampel rechtfertigt, bei 17 der hier bewerteten Mittel kam es beim Gesamtscore zu einer gelben, bei 15 zu einer roten Ampel. Acht gelbe und vier rote Gesamtscore-Bewertungen entfielen auf *Orphan*-Arzneimittel. Für *Orphan*-Arzneimittel wurden keine Kosten-

vergleiche vom G-BA angegeben, außer für Ibrutinib und Macitentan. Sie überschritten die 50 Mio. Umsatzgrenze und wurden vom G-BA nachträglich verglichen.

Bei der Kostenbewertung aller Mittel wurde bei acht Wirkstoffen die gelbe und bei vier Wirkstoffen, bzw. Wirkstoffkombinationen (Cobicistat, Dexamethason, Olopatadine und Vilanterol + Fluticasonfuroat) die grüne Ampel vergeben. Dexamethason und Olopatadine sind allerdings für die Patienten mit Mehrkosten verbunden. Anzumerken ist außerdem, dass die Kombination Vilanterol und Fluticasonfuroat in ihrer Festbetragsgruppe nicht das günstigste Präparat darstellt. Der größte Anteil der 2014 neu in den Markt gebrachten Arzneimittel war also deutlich kostenintensiver als die zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Immerhin fünf Wirkstoffen wurde beim Vergleich mit verfügbaren Therapien eine grüne Ampel gegeben, bei 13 eine gelbe. Dies heißt, dass mehr als die Hälfte der neu in den Markt gebrachten Präparate zumindest eine positiv zu bewertende Ergänzung des vorhandenen Arzneimittelrepertoires anbieten. Bei 14 Wirkstoffen konnte eine solche positive Ergänzung nicht festgestellt werden. Dies betraf übrigens auch die drei *Orphan*-Arzneimittel Cabozantinib, Macitentan und Obinutuzumab.

Beim wichtigsten Kriterium, dem nachgewiesenen Zusatznutzen, wurde 15mal eine rote Ampel vergeben, der überwiegende Anteil erhielt eine gelbe Ampel. Damit ist der größere Anteil der neuen Arzneimittel für Patienten zumindest mit einem Nutzenzugewinn verbunden.

26 der 32 bewerteten Wirkstoffe (zum Teil als Wirkstoffgruppe) wurden zwischenzeitlich in bestehende Leitlinien aufgenommen. Dies betrifft irritierenderweise auch solche, bei denen keine Erweiterung des Therapierepertoires und des Zusatznutzens festgestellt und eine rote Gesamtscore-Ampel vergeben wurde (explizit Cabozantinib, Cobicistat, Idelalisib, Macitentan, Nalmefen, Obinutuzumab und Simeprevir).

Wie wichtig die sorgfältige Beobachtung in der „Alltagsanwendung“ neuer Mittel ist, zeigt die Anzahl der Aussendungen von Rote-Hand-Briefen zu den neu angebotenen Arzneimitteln: Für sechs Mittel wurden solche Hinweise verschickt (18,75 %), für zwei (Dimethylfumarat und Idelalisib) sogar zweimal innerhalb der ersten beiden Behandlungsjahre. Dies zeigt exemplarisch, wie notwendig eine systematische Nebenwirkungsforschung nach der Zulassung als Basis für mehr Therapiesicherheit angesehen werden muss, da in den Zulassungsstudien wegen der Ein- und Ausschlusskriterien zu wenig verallgemeinerbare Hinweise auf die Verträglichkeit und auf die Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelereignissen zusammengetragen werden können. Hinzu kommt, dass die Zahl der in Zulas-

sungsstudien eingeschlossenen Patienten zu gering ist, um seltene unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) zu entdecken und zu erfassen. Um mit einer 95%igen Wahrscheinlichkeit eine UAE identifizieren zu können, die bei einem von 1.000 behandelten Patienten auftreten, ist die Anwendung an 3.000 Patienten notwendig, bei einer Relation von 1 zu 10.000 bereits an 30.000 (Porta & Hartzema, 1987). Dies stellt erneut unter Beweis, wie notwendig gezielt und systematisch durchgeführte Studien zu unerwünschten Ereignissen und Nebenwirkungen nach der Zulassung eines Arzneimittels bei unselektierten Patientengruppen im Rahmen einer methodisch guten Versorgungsforschung sind. Ergebnisse aus neueren Studien haben diesen Aspekt erneut bestätigt (Downing et al., 2017). Bei rund einem Drittel aller zwischen 2001 und 2010 neu zugelassenen Arzneimittel (bei 71 von 222) wurden erst nach der Marktzulassung ernsthafte Verträglichkeitsprobleme erkannt. Oft führt dies zu neuen Anwendungseinschränkungen oder weitergehenden Auflagen bei der Anwendung, beispielsweise dass bestimmte Patienten das Mittel nicht mehr bekommen dürfen oder dass bestimmte Werte während der Behandlung regelmäßig überprüft werden müssen. Drei Wirkstoffe mussten wegen Sicherheitsbedenken ganz vom Markt genommen werden: Valdecoxib (Bextra[®], zur Behandlung von Schmerzen bei Arthrose und Arthritis) wegen Herz-Kreislauf-Risiken, Tegaserod (Zelnorm[®], zur Behandlung des Reizdarmsyndroms) ebenfalls wegen Herz-Kreislauf-Risiken und Efalizumab (Raptiva[®], zur Behandlung der Schuppenflechte) aufgrund eines erhöhten Risikos einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie, einer lebensbedrohlichen Virus-Infektion des Gehirns. „Neu“ bedeutet bei Arzneimitteln daher nicht automatisch auch „besser“ als lange erprobte, bewährte Mittel. Denn manche Nebenwirkungen von Arzneimitteln können erst nach längerer Anwendung erkannt werden, etwa solche, die sehr selten vorkommen, aber schwerwiegend sind, oder solche, die sich erst über einen längeren Anwendungszeitraum entwickeln. Bei schon lange Zeit eingesetzten Wirkstoffen ist dagegen das Nebenwirkungsspektrum gut charakterisiert, die Risiken der Anwendung sind daher besser abschätzbar. In der AMNOG-Frühbewertung können solche unerwünschten Ereignisse wegen der Einschränkungen der Zulassungsstudien (zu wenige Patienten, zu kurze Laufzeiten, selektierte Patientengruppen usw.) weder erkannt noch für die Bewertung berücksichtigt werden, die G-BA Bewertungen überschätzen daher den Nutzen und unterschätzen mögliche Risiken. Neben anderen Gründen sollte schon zur Gewährleistung der Patienten- und Behandlungssicherheit der Frühbewertung eine Spätbewertung folgen. Eine bessere Nutzen-Schaden-Relation könnte so als Basis der Bewertung und der Preisfestsetzung angewendet werden.

Darüber hinaus wurden vom pU in Abstimmung mit dem BfArM viermal Blauhand-Schulungsmaterialien (Cholsäure, Delamanid, Elosulfase alfa und Macitentan) für Ärzte und Patienten mit wichtigen Informationen zu solchen Arzneimit-

teln erstellt, bei denen die Informationen in der Packungsbeilage allein nicht ausreichen, um das Risiko bei der Anwendung zu minimieren. Diese Art von Schulungsmaterial wurde Ende 2016 eingeführt – ein im Vergleich zum Rote-Hand-Brief ausführlicher formuliertes Informationsangebot für Ärzte und Patienten.

Tabelle 5.1 fasst diese im Innovationsreport 2017 getroffenen Bewertungen nach dem im Report genutzten Ampelschema zusammen. Die folgenden Tabellen 5.4 (ohne *Orphan*-Arzneimittel) und 5.5 (ausschließlich *Orphan*-Arzneimittel) bilden die Gesamtscores aller Innovationsbewertungen ab.

Die Karte in Abbildung 5.1 zeigt die Verordnungsanteile der TK-Versicherten (je Tausend Versicherte) im Vergleich zu allen TK Versicherten. In den Verordnungsprävalenzen der neuen, im Zusatznutzen mit „rot“ bewerteten Wirkstoffe aus dem Jahr 2014 wird sichtbar, dass Nordrhein-Westfalen (3,71 ‰), Hamburg (3,54 ‰) und das Saarland (2,86 ‰) bei den Verordnungen dieser Wirkstoffe im Jahr 2015 führten. Bayern (1,12 ‰), Bremen (1,27 ‰) und Mecklenburg-Vorpommern (1,36 ‰) zeigen die geringsten Verordnungsprävalenzen dieser Wirkstoffe, die am schlechtesten in unseren Bewertungen abgeschnitten hatten.

Quellen

- Bayer AG (2017). Geschäftsbericht 2016. Erweiterte Fassung.
www.geschaeftsbericht2016.bayer.de/serviceseiten/downloads/files/bayer_gb16_gesamt.pdf, letzter Zugriff: 03.08.2017.
- Bensing C, Kleinfeld A (2011). Der „Milliarden-Nischenmarkt“ mit Sonderstatus: Orphan drugs. *Monitor Versorgungsforschung* (1): 12.
- Dingermann T (2013). Orphan Drugs: Alles andere als Waisenknaben. *Pharmazeutische Zeitung* 22: 30-37
- Downing NS, Shah ND, Aminawung JA, Pease AM, Zeitoun JD, Krumholz HM et al. (2017). Postmarket Safety Events Among Novel Therapeutics Approved by the US Food and Drug Administration Between 2001 and 2010. *JAMA* 317 (18): 1854-1863.
- Prota MS, Hartzema AG (1987). The contribution of epidemiology to the study of drugs. *Drug Intell Clin Pharm* 21(9): 741-747.
- Windeler J, Koch K, Lange S, Ludwig WD (2010). Zu guter Letzt ist alles selten. *Deutsches Ärzteblatt* 107(42): A2032-A2034.

Tabelle 5.4: Gesamt-Score Innovationsbewertung

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten	Gesamt-Score
Cobicistat Dexlansoprazol Empagliflozin Nalmefen Olodaterol Simeprevir Simoctocog alfa Sucroferri- Oxyhydroxid Turoctocog alfa Umeclidinium + Vilanterol Vilanterol + Fluticasonfuroat	Cobicistat Dexlansoprazol Idelalisib Nalmefen Olodaterol Simeprevir Simoctocog alfa Sucroferri- Oxyhydroxid Turoctocog alfa Umeclidinium + Vilanterol Vilanterol + Fluticasonfuroat	Albiglutid Daclatasvir Dolutegravir Ledipasvir + Sofosbuvir Simeprevir Sofosbuvir Trastuzumab Emtansin Turoctocog alfa	Cobicistat (2) Dexlansoprazol (2) Idelalisib (2) Nalmefen (1) Olodaterol (2) Simeprevir (0) Simoctocog alfa (1) Sucroferri- Oxyhydroxid (1) Turoctocog alfa (0) Umeclidinium + Vilanterol (1) Vilanterol + Fluticasonfuroat (2)
Albiglutid Daclatasvir Dimethylfumarat Dolutegravir Idelalisib Ledipasvir + Sofosbuvir Sofosbuvir Trastuzumab Emtansin Vedolizumab	Albiglutid Daclatasvir Dimethylfumarat Dolutegravir Empagliflozin Ledipasvir + Sofosbuvir Sofosbuvir Trastuzumab Emtansin Vedolizumab	Dimethylfumarat Empagliflozin Idelalisib Nalmefen Simoctocog alfa Sucroferri- Oxyhydroxid Umeclidinium + Vilanterol Vedolizumab	Albiglutid (3) Daclatasvir (3) Dimethylfumarat (4) Dolutegravir (3) Empagliflozin (3) Ledipasvir + Sofosbuvir (3) Sofosbuvir (3) Trastuzumab Emtansin (3) Vedolizumab (4)
		Cobicistat Dexlansoprazol* Olodaterol* Vilanterol + Fluticasonfuroat	

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

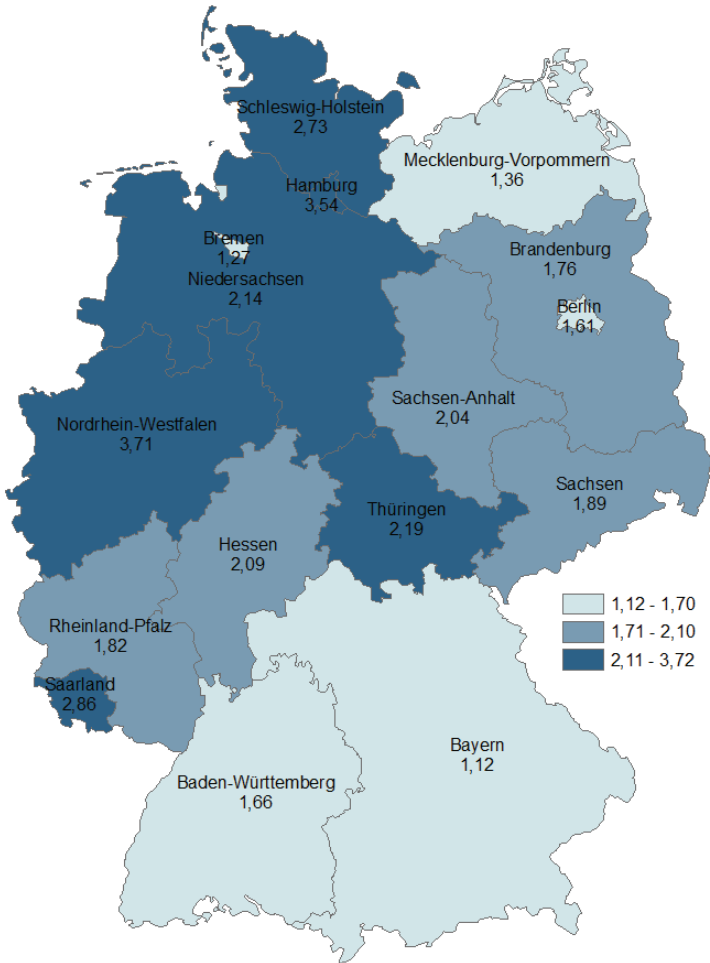
* Mehrkosten für Patienten

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

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Gesamt-Score
Cabozantinib Macitentan Obinutuzumab	Alipogentiparovec Cabozantinib Macitentan Obinutuzumab	Alipogentiparovec (2) Cabozantinib (0) Macitentan (0) Obinutuzumab (0)
Bedaquilin Delamanid Ibrutinib Riociguat	Bedaquilin Cholsäure Delamanid Elosulfase alfa Ibrutinib Riociguat Siltuximab Teduglutid	Bedaquilin (3) Cholsäure (4) Delamanid (3) Elosulfase alfa (4) Ibrutinib (3) Riociguat (3) Siltuximab (4) Teduglutid (4)
Alipogentiparovec Cholsäure Elosulfase alfa Siltuximab Teduglutid		

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

Abbildung 5.1: Verordnungsprävalenz der neuen Wirkstoffe aus dem Jahr 2014 ohne Zusatznutzen („rote Ampel“) für TK-Versicherte in Promille nach Bundesländern (nur Verordnungen im Jahr 2015)



6 Biosimilars in der Onkologie

Dr. Stanislava Dicheva, Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig

Definition

Biologische Arzneimittel werden in lebenden Zellen oder Organismen mittels biotechnologischer Verfahren hergestellt. Ihre arzneilich wirksamen Bestandteile weisen sehr komplexe Molekülstrukturen und ein großes Molekulargewicht auf. Therapeutisch werden sie als Wachstumshormone, Insuline, Granulo- oder Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe, Enzyme, monoklonale Antikörper (moAK) sowie Blutprodukte, Sera und Impfstoffe eingesetzt (Müller-Berghaus et al., 2013).

Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel werden in Europa ausschließlich zentral zugelassen. Wenn die Patente und die übrigen Schutzfristen für die pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Daten eines biologischen Arzneimittels abgelaufen sind, können andere pharmazeutische Unternehmer (pU) die Zulassung von Arzneimitteln mit einem ähnlichen arzneilich wirksamen Bestandteil beantragen. Auf Basis des Zulassungsantrags wird eine wissenschaftliche Bewertung des Arzneimittels durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) vorgenommen. Im Falle eines positiven Votums (sog. *positive opinion*) wird die Zulassung durch die Europäische Kommission ausgesprochen. Die relevanten Informationen zu einer Arzneimittelzulassung werden anschließend in einem europäischen öffentlichen Beurteilungsbericht (*European Public Assessment Report*, EPAR) veröffentlicht (BfArM, 2013a).

Die so zugelassenen Arzneimittel sind sog. Biosimilars (auch biosimilare Arzneimittel, *Follow-on Biologics*). Sie enthalten nach der konsentierten Definition der EMA eine Version des Wirkstoffes von einem bereits in der EU zugelassenen biologischen Arzneimittel (sog. Referenzarzneimittel), bei der die ausreichende Ähnlichkeit (Biosimilarität) mit dem Referenzarzneimittel hinsichtlich der Qualität, der biologischen Aktivität, der Sicherheit und Wirksamkeit anhand eines umfassenden Zulassungsverfahrens nachgewiesen wurde (EMA, 2014).

Zugelassene Biosimilars

Biosimilars sind seit über zehn Jahren in Europa verfügbar und haben in diesem Zeitraum zunehmend an Bedeutung für die Arzneimitteltherapie gewonnen. In der EU wurden bereits 31 Biosimilars zugelassen (Stand: 01.05.2017, Quelle: EMA, 2017).

In der Onkologie werden zurzeit insbesondere Biosimilars mit den Wirkstoffen Epoetin alfa/zeta und Filgrastim angewendet (Ludwig & Dicheva, 2016). Ende Februar 2017 wurde mit Truxima® (INN Rituximab) der erste monoklonale Antikörper in einer onkologischen Indikation als Biosimilar zugelassen (Hudis 2007; EMA, 2017). In Tabelle 6.1 sind die in Europa zugelassenen Biosimilars dargestellt, die in der Onkologie zur Anwendung kommen (Stand: 01.05.2017, Quelle: EMA, 2017).

Tabelle 6.1: Zugelassene Biosimilars mit Anwendung in der Onkologie

Fertigarzneimittel (pU in Deutschland)	INN	Referenzarzneimittel	Zulassung
Abseamed® (Medice)	Epoetin alfa	Eprex®/Erypo®	2007
Binocrit® (Sandoz)	Epoetin alfa	Eprex®/Erypo®	2007
Epoetin alfa Hexal® (Hexal)	Epoetin alfa	Eprex®/Erypo®	2007
Retacrit® (Pfizer Pharma)	Epoetin zeta	Eprex®/Erypo®	2007
Silapo® (Stada)	Epoetin zeta	Eprex®/Erypo®	2007
Tevagrastim® (Teva)	Filgrastim	Neupogen®	2008
Ratiograstim® (Ratiopharm)	Filgrastim	Neupogen®	2008
Filgrastim Hexal® (Hexal)	Filgrastim	Neupogen®	2009
Zarzio® (Sandoz)	Filgrastim	Neupogen®	2009
Nivestim® (Pfizer Pharma)	Filgrastim	Neupogen®	2010
Grastofil® (Stada)	Filgrastim	Neupogen®	2013
Accofil® (Accord)	Filgrastim	Neupogen®	2014
Truxima® (Mundipharma)	Rituximab	MabThera®	2017

(Stand: 01.05.2017, Quelle: EMA, 2017, pU ergänzt durch Lauer-Taxe)

Zulassung

Die biotechnologische Herstellung bedingt bei allen Biologika eine gewisse Variabilität (Mikroheterogenität) zwischen Produkten aus unterschiedlichen Herstellungsverfahren, aber auch zwischen verschiedenen Chargen desselben Produktes (Weise et al., 2012). Biosimilars können deswegen mit dem Referenzarzneimittel strukturell nicht vollkommen identisch sein, genauso wie auch zwei Chargen eines Referenzarzneimittels strukturell nicht vollkommen identisch sind. Daher muss bei der Zulassung von Biosimilars der Nachweis der Ähnlichkeit des Arzneimittels mit einem Referenzarzneimittel erbracht werden.

Die rechtliche Basis für die Zulassung von Biosimilars sind Artikel 10 Abs. 4 der Richtlinie 2001/83/EC und die Richtlinie 2003/63/EC, § 4, Teil II des Anhangs I dieser Richtlinie. Für die Zulassung sind im Gegensatz zur Zulassung von Generika, bei der der Nachweis der Bioäquivalenz ausreichend ist, ein vollständiges Dossier zur Qualität des Arzneimittels erforderlich, ebenso wie präklinische (pharmakologisch-toxikologische) und klinische Studien zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit als Beleg der Vergleichbarkeit mit dem Referenzarzneimittel.

Für Biosimilars gelten dieselben strengen Anforderungen wie für jedes neue Biologikum. Für ihre Zulassung durchlaufen Biosimilars ein umfassendes, maßgeschneidertes (an die Komplexität des Wirkstoffes angepasstes) Entwicklungs- und Zulassungsprogramm, bei dem sie hinsichtlich der Struktur, der biologischen Funktionalität, der Pharmakokinetik und -dynamik sowie der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit einschließlich der Immunogenität mit dem Referenzarzneimittel verglichen werden. Der Vergleich erfolgt anhand speziell konzipierter sensitiver Test- und Analyseverfahren, um insbesondere die krankheits- und patientenbedingte Variabilität zu minimieren, damit arzneimittelbezogene Unterschiede zum Referenzarzneimittel erkannt werden können. Die Vergleichbarkeitsgrenzen (Äquivalenzgrenzen) werden dabei wirkstoffspezifisch definiert, so dass sie den größtmöglichen Wirksamkeitsunterschied ohne klinische Relevanz berücksichtigen. Die Aminosäuresequenz muss beim Biosimilar die gleiche wie beim Referenzarzneimittel sein; kleinere (posttranslationale) Modifikationen werden nur dann akzeptiert, wenn sie als nicht-klinisch-relevant bewertet werden können. Das Ziel der zwingend erforderlichen klinischen Studien ist es dabei nicht die Wirksamkeit per se oder den Nutzen des Biosimilars für individuelle Patienten nachzuweisen. Der Beleg dafür ist bereits mit der Zulassung des Referenzarzneimittels erfolgt. Stattdessen dienen diese Studien dazu, klinisch relevante Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen dem potentiellen Biosimilar und dem in der EU zugelassenen Referenzarzneimittel erkennbar zu machen bzw. auszuschließen. Die pharmazeutische Darreichungsform, die Wirkstärke und der Darreichungsweg

dürfen sich nicht unterscheiden vom Referenzarzneimittel (Weise et al., 2012; Schneider & Weise, 2015; McCamish & Woollett, 2012).

Extrapolation

Wenn bei einem potentiellen Biosimilar der Nachweis der vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit mit dem Referenzarzneimittel in einer der zugelassenen Indikationen erbracht wurde, verzichtet die EMA auf zusätzliche Studien für die anderen Indikationen des Referenzarzneimittels (Weise et al., 2014). Dies erfolgt unter der Voraussetzung, dass keine klinisch relevanten Unterschiede bestehen, weil der relevante Wirkmechanismus und/oder die in den extrapolierten Indikationen für die Wirksamkeit verantwortlichen Rezeptoren die gleichen sind, und eine wissenschaftliche Begründung vorgelegt wird. Wenn der Wirkmechanismus ein anderer oder unbekannt ist, werden weitere Daten verlangt, beispielweise zu den pharmakodynamischen Parametern und/oder spezifische, sensitive Funktionstests, die die jeweiligen pharmakologischen Wirkungen widerspiegeln (Weise et al. 2014; Ebbers, 2014).

Durch eine Extrapolation der Daten von einer Indikation auf die weiteren Indikationen des Referenzarzneimittels kann die Zulassung des Biosimilars für alle Indikationen erfolgen, auch wenn für diese keine klinischen Studien mit dem Biosimilar durchgeführt wurden. Bei der Extrapolation handelt es sich um ein etabliertes wissenschaftliches, im Rahmen der Arzneimittelzulassung akzeptiertes Konzept. Dieses wird seit Jahren auch bei patentgeschützten Biologika nach einer Änderung des Herstellungsprozesses oder im Rahmen der Zulassung einer neuen Darreichungsform angewendet. Biologika, so auch Biosimilars, kommen bereits sehr lange zur Anwendung in extrapolierten Indikationen, ohne dass sich dadurch relevante Nachteile hinsichtlich Wirksamkeit oder Sicherheit in diesen Indikationen gezeigt hätten (Weise & Wolff-Holz, 2016).

Sicherheit

Im Rahmen der Zulassung wird die Sicherheit potentieller Biosimilars im Vergleich zum Referenzarzneimittel untersucht. Zu den wichtigsten Sicherheitsaspekten gehören die Häufigkeit von (schweren) therapiebedingten unerwünschten Ereignissen sowie die Immunogenität der Biosimilars. Um die Langzeitsicherheit zu bestätigen, sind für die Zulassung eines Biosimilars – wie auch bei allen neuen Arzneimitteln – Studien nach der Markteinführung (*Post-Authorisation Safety Study*, PASS) ebenso wie eine weitere Risikobewertung anhand eines *Risk Management Plan* (RMP) vorgeschrieben. Alle Biosimilars, die seit 2013 zugelassen wurden, stehen unter zusätzlicher Überwachung und werden in den EU-Mitgliedstaaten mit einem schwarzen, auf dem Kopf stehenden Dreieck gekennzeichnet (BfArM, 2013b). Gene-

rell schätzen Experten das Risiko für neue, unbekannte (schwere) Nebenwirkungen bei Biosimilars nach der Zulassung als sehr viel geringer ein als bei neuen Biologika (Weise et al., 2012).

Alle Biologika bergen aufgrund ihrer Größe und molekularen Komplexität generell ein immunogenes Potenzial. Verschiedene Faktoren des Patienten, wie u.a. die individuelle Immunantwort, der Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen und Begleittherapie (z.B. Immunsuppressiva), beeinflussen die Immunogenität, die natürlich auch durch die Erkrankung (z.B. Krankheitsstadium) und das Arzneimittel (z.B. galenische Formulierung, Darreichungsweg, Dosis) bestimmt wird (Weise et al., 2012; Chamberlain, 2013; Schellekens, 2004).

Zur Evaluation der Immunogenität von Biologika wird das Auftreten von Antikörpern gegen den Wirkstoff (*Anti-Drug Antibodies*, ADA) detektiert. Diese Antikörper können schwache Immunreaktionen ohne negative Auswirkungen auf den Patienten auslösen, aber auch durch Veränderungen der Pharmakokinetik und Toxizität die Wirksamkeit und Sicherheit der Biologika beeinträchtigen. Neutralisierende Antikörper, die am endogenen Liganden bzw. den endogenen Konterpart des therapeutischen Proteins binden, können auch schwere Reaktionen hervorrufen (Kessler et al., 2006; Ebbers et al., 2012). Ein besonders bekanntes Beispiel dafür ist die „Pure Red-Cell Aplasia“ nach subkutaner Gabe von Epoetin alfa (Eprex®/Erypo®). Bei diesem Originatorarzneimittel traten nach einer Änderung der Rezeptur und der Applikationsvorrichtung neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz auf (Bennett, 2004). Um eine Erhöhung der Immunogenität bei einem potentiellen Biosimilar im Vergleich zum Referenzarzneimittel auszuschließen, wird im Rahmen der Zulassung das Auftreten solcher Antikörper untersucht (EMA, 2014).

Biosimilars in der Onkologie

Biologika werden bereits seit den 1990er Jahren in der Onkologie eingesetzt. Insbesondere die monoklonalen Antikörper (moAk) – eine Untergruppe von Biologika – haben in Kombination mit Zytostatika die Therapieergebnisse sowohl bei hämatologischen Systemerkrankungen (z.B. Rituximab bei malignen Lymphomen) als auch bei soliden Tumoren (z.B. Trastuzumab beim Mammakarzinom) deutlich verbessert (Dobbelstein & Moll, 2014).

Biosimilars mit den Wirkstoffen Epoetin und Filgrastim sind in den letzten Jahren immer wichtiger für die Arzneimitteltherapie in der Onkologie geworden. Zwischenzeitlich sind die Patente für zahlreiche Biologika mit moAk abgelaufen und weitere werden folgen. Dazu gehören unter anderem Rituximab (MabThera®), Cetuximab (Erbix®), Trastuzumab (Herceptin®), Panitumumab (Vectibix®), Ipilimumab (Yer-

voy®), Bevacizumab (Avastin®), Darbepoetin alfa (Aranesp®) und Pegfilgrastim (Neulasta®) (GaBI, 2015).

Im Mai 2017 befanden sich zahlreiche potentielle Biosimilars, die in onkologischen Indikationen zugelassen werden sollen, wie u. a. Rituximab, Bevacizumab, Trastuzumab, Darbepoetin alfa und Pegfilgrastim, bereits in der Phase III der klinischen Prüfung, so dass in naher Zukunft mit weiteren Zulassungen von Biosimilars zu rechnen ist (Tabelle 6.2).

Rituximab

Rituximab ist ein gentechnisch hergestellter, chimärer (Maus/Mensch) moAk der IgG1-κ Subklasse. Er richtet sich spezifisch gegen das B-Zell-Antigen CD20. Es bindet an CD20-exprimierende B-Zellen, einschließlich maligner Zellen, und führt durch die Aktivierung des menschlichen Immunsystems zur B-Zell-Lyse, die durch Komplement-abhängige Zytotoxizität und Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität vermittelt wird. Rituximab weist auch eine immunsuppressive Wirkung auf und wird als ein sog. antirheumatisches Basistherapeutikum (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs*, DMARD) eingesetzt (Fachinformation MabThera®, 2016).

Rituximab (MabThera®) ist in Europa seit 1998 zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL)H der B-Zell Reihe, einschließlich der chronischen lymphatischen Leukämie, zugelassen. 2006 erfolgte die Zulassungserweiterung zur Behandlung von schwerer, aktiver Rheumatoider Arthritis (RA), die ungenügend auf andere DMARD, einschließlich einer oder mehrerer Therapien mit Tumornekrosefaktor-α-Hemmern, angesprochen oder diese nicht vertragen haben, und von Granulomatose mit Polyangiitis (Wegenersche Granulomatose) sowie der mikroskopischen Polyangiitis (Fachinformation MabThera®, 2016).

Erste sog. Biokopien (auch *Biogenerics*, *Similar Biologics*) zu Rituximab (z.B. Reditux® vom pU Dr. Reddy's in Indien) werden seit Jahren, u.a. in Indien, Südamerika und Russland vertrieben. Solche Arzneimittel wurden jedoch nicht nach den in der EU für Biosimilars geltenden strengen wissenschaftlichen Standards zugelassen (EMA, 2017; Qureshi et al., 2013).

Im Februar 2017 wurde das erste Biosimilar mit Rituximab (Truxima®, Celltrion; Referenzarzneimittel: MabThera®) in der EU zugelassen. Die Zulassung erfolgte für alle Anwendungsgebiete des Referenzarzneimittels (EMA, 2017). Zu fünf weiteren Biosimilars mit Rituximab (Blitzima®, Ritemvia®, Tuxella®, Rixathon®, Riximyo®) besteht eine positive Empfehlung zur Zulassung des CHMP, so dass sie demnächst zugelassen werden (EMA, n.d.).

Für die Zulassung von Truxima® legte der pharmazeutische Unternehmer eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-I-Studie vor im Vergleich zum Referenzarzneimittel MabThera® in der Kombinationstherapie mit Methotrexat und Folsäure bei 154 Patienten mit RA. In dieser wurden die Wirksamkeitsendpunkte, die definiert waren als die 20%ige/50%ige bzw. 70%ige Besserung nach den Kriterien des *American College of Rheumatology* (ACR20-, ACR50- und ARC70-Response-Raten) sowie die Zeit bis zum ACR20-Ansprechen, die Änderung der Krankheitsaktivität (gemessen mit dem *Disease Activity Score (DAS28)*), die Rate der Patienten mit gutem Ansprechen nach den sog. EULAR-Kriterien, der *Simplified Disease Activity Index (SDAI)* sowie der *Clinical Disease Activity Index (CDAI)*, unter dem potentiellen Biosimilar und dem Referenzarzneimittel gleich häufig erreicht. Auch die Rate der unerwünschten Arzneimittelereignisse (UAE) war ähnlich. Für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit wurden zwei weitere klinische Studien berücksichtigt: eine einarmige offene Studie bei 87 Patienten mit RA, die auch eine Umstellung vom Referenzarzneimittel auf das Biosimilar beinhaltete, sowie eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie im Vergleich mit Rituxan® und MabThera® hinsichtlich der Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit bei 372 Patienten mit RA. Auch in diesen Studien zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiearmen (EMA, 2017).

Weiterhin wurde eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-I/III-Studie mit 121 unbehandelten Patienten mit CD20-positivem follikulärem Lymphom (FL) im Stadium III-IV im Vergleich zu Rituxan® in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison durchgeführt. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt – das Gesamtansprechen (*Overall Response Rate, ORR*) – war in beiden Armen nach 24 Wochen vergleichbar: 97,0 % im Biosimilar-Arm vs. 92,6 % im Rituxan®-Arm (*Per-protocol*-Auswertung). Auch unerwünschte Ereignisse, wie Infektionen und infusionsbedingte Reaktionen, traten ähnlich häufig auf (EMA, 2017).

Derzeit befinden sich sieben potenzielle Biosimilars mit Rituximab bereits in der Phase III der klinischen Prüfung (ClinicalTrials, 2016). RTX83 (Mabxience) wird aktuell in den Indikationen diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) und anderen Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) in Phase-III-Studien untersucht. Mit GP2013 (Sponsor: Sandoz) wurden bereits zwei Studien bei RA abgeschlossen, von denen eine als *Switch*-Studie (Phase III) von MabThera® oder Rituxan® (ASSIST-RT) auf das Biosimilar konzipiert war. Eine weitere Studie in der Indikation FL zeigte bei 629 Patienten vergleichbare ORR (87,1 % vs. 87,5 %) (Kim et al., 2017). Pfizer schloss mit PF-05280586 eine Studie bei RA bereits 2016 ab, die einen *Switch* von den Referenzarzneimitteln auf das Biosimilar beinhaltete, und führt momentan eine Phase-III-Studie in der Indikation FL durch. Die Phase-III-Studien mit BCD-020 (Biocad) und BI695500 (Boehringer Ingelheim) bei RA wurden auch bereits abgeschlossen, wäh-

rend Amgen mit ABP 798 momentan noch Phase-III-Studien bei RA und FL durchführt (ClinicalTrials, 2016; Kim et al., 2017).

Trastuzumab

Trastuzumab ist ein rekombinanter, humanisierter IgG₁-κ moAk. Er bindet mit hoher Affinität und Spezifität an die extrazelluläre Domäne des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors vom Typ 2 (HER2), der maßgeblich am Tumorwachstum beteiligt ist. Dadurch werden das Liganden-unabhängige HER2-Signal und die proteolytische Spaltung dieser extrazellulären Domäne inhibiert und die Proliferation menschlicher Tumorzellen, die HER2 verstärkt exprimieren, gehemmt. Trastuzumab wirkt zusätzlich über eine Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität. Eine Überexpression von HER2 kommt häufig insbesondere bei Mammakarzinomen, aber auch bei Magenkarzinomen vor (Fachinformation Herceptin®, 2016).

Trastuzumab (Herceptin®) wurde in Europa im Jahr 2000 zur Therapie von Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom und HER2-positivem Mammakarzinom im Frühstadium sowie mit HER2-positivem metastasiertem Magenkarzinom zugelassen (Fachinformation Herceptin®, 2016). Der Patentschutz ist in Europa bereits 2015 abgelaufen. Momentan befinden sich sieben potentielle Biosimilars in der Phase III der klinischen Prüfung (Tabelle 6.2) (ClinicalTrials, 2016).

2014 wurde in Südkorea ein Biosimilar mit Trastuzumab zugelassen, nachdem bereits 2013 eine Biokopie in Indien auf den Markt gebracht wurde (Cortes et al., 2014). Für SB3 (Samsung Bioepis), CT-P6 und Myl 1401O (Mylan) wurde Ende 2016 die Zulassung bei der EMA beantragt (Rugo et al., 2017). Mit Myl 1401O wurde bereits eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie bei 458 Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom abgeschlossen (Rugo et al., 2017). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ORR war in beiden Armen vergleichbar: 69,6 % (95 % KI, 63,6 % – 75,5 %) im Biosimilar-Arm vs. 64,0 % (95 % KI, 57,8 % – 70,2 %) im Herceptin®-Arm. Die Differenz zwischen beiden Armen hinsichtlich ORR betrug 5,5 (95 % KI, -3,08 – 14,04) und lag innerhalb der prädefinierten Äquivalenzgrenzen. Das progressionsfreie Überleben (*Progression-free Survival*, PFS) und das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) waren auch vergleichbar und ohne signifikante Unterschiede zwischen beiden Therapiearmen. Mindestens ein unerwünschtes Arzneimittelereignis (UAE) während der Therapie erlitten 98,6 % der Patientinnen im Biosimilar-Arm und 94,7 % der Patientinnen im Herceptin®-Arm; am häufigsten traten Neutropenien (57,5 % vs. 53,3 %), periphere Neuropathien (23,1 % vs. 24,8 %) und Diarrhoen (20,6 % vs. 20,7 %) auf (Rugo et al., 2017).

Mit CT-P6 (Celltrion) laufen noch Phase-III-Studien zur neoadjuvanten Therapie des Mammakarzinoms und sowie zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms.

Die Studie mit SB3 (Samsung Bioepis) zur neoadjuvanten Therapie des Mammakarzinoms ist abgeschlossen, aber noch nicht veröffentlicht. Pfizer hat zwei Phase-III-Studien mit PF-05280014 zur neoadjuvanten Therapie des Mammakarzinoms in Kombination mit Docetaxel und Carboplatin und bei metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit Paclitaxel bereits abgeschlossen, aber noch nicht publiziert (Kim et al., 2017). Eine weitere Phase-III-Studie in der Erstlinien-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms in Kombination mit Paclitaxel läuft noch bis 2019. Auch die Phase-III-Studie mit ABP 980 (Amgen) zur neoadjuvanten Therapie des frühen Mammakarzinoms in Kombination mit Paclitaxel ist abgeschlossen (Amgen, 2016).

Bevacizumab

Bevacizumab ist ein rekombinanter, humanisierter IgG₁-κ moAk und bindet selektiv an den humanen vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF). Durch die Hemmung der biologischen Aktivität von VEGF soll die Angiogenese von Tumoren gehemmt und das Tumorwachstum sowie die Metastasierung gestoppt werden (Fachinformation Avastin®, 2017).

Bevacizumab (Avastin®) wurde 2005 in Europa zugelassen. Er wird eingesetzt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom, mit metastasiertem Mammakarzinom, mit inoperablem fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, mit fortgeschrittenem und/oder metastasierten Nierenzellkarzinom, mit epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom und mit persistierendem, rezidivierenden oder metastasierten Zervixkarzinom (Fachinformation Avastin®, 2017).

2013 erhielt ein Bevacizumab-Präparat eine Zulassung als Biokopie in Indien und wurde im Juni 2016 in den Markt eingeführt (Bennett et al., 2014). Ende 2016 beantragte Amgen die Zulassung von ABP 215 als Biosimilar in Europa und den USA, nachdem die Phase-III-Studie bei NSCLC im Vergleich zu Avastin® in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel abgeschlossen wurde und vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit (primärer Endpunkt: ORR) und Sicherheit gezeigt hatten (Kim et al., 2017). Für die Prüfung von BI695502 rekrutiert Boehringer Ingelheim momentan Patienten in den Indikationen CRC und NSCLC. SB8 von Samsung Bioepis und PF-06439535 von Pfizer werden in laufenden Phase-III-Studien beim metastasierten NSCLC geprüft (ClinicalTrials, 2016).

Weitere monoklonale Antikörper

Cetuximab (Erbix[®]) ist ein chimärer (Maus/Mensch) IgG1-moAk, der spezifisch gegen den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor vom Typ 1 (EGFR oder HER1) gerichtet ist. Durch die Hemmung der EGFR-Signalwege werden die Funktionen in der Steuerung der Überlebensfähigkeit von Zellen, des Ablaufs des Zellzyklus, der Angiogenese, der Zellmigration sowie der zellulären Invasion bzw. Metastasierung gehemmt (Fachinformation Erbitux[®], 2014).

Cetuximab ist zugelassen zur Behandlung des metastasierten, EGFR (epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor) exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit Ras-Wildtyp und von Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich. Die Zulassung erfolgte in Europa im Jahr 2004; der Patentschutz soll bereits im Juni 2014 abgelaufen sein (Fachinformation Erbitux[®], 2014). Es konnten allerdings keine Daten zur Entwicklung und Prüfung von Biosimilars mit Cetuximab gefunden werden (Tabelle 6.2). Es fand sich lediglich ein Hinweis im Biosimilar-Portfolio des pU AMGEN, dass ABP 494 als Biosimilar mit Cetuximab entwickelt wird (AMGEN, 2017).

Panitumumab (Vectibix[®]) ist ein humaner, monoklonaler IgG₂-moAk, der wie Cetuximab spezifisch gegen den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor vom Typ 1 (EGFR oder HER1) gerichtet ist. Panitumumab ist seit 2007 in Europa verfügbar und zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC, *metastatic Colorectal Cancer*) mit RAS-Wildtyp indiziert (Amgen, 2016). Der Patentschutz soll 2018 ablaufen. Auch bei diesem Wirkstoff finden sich derzeit noch keine Hinweise auf die Entwicklung von Biosimilars (Tabelle 6.2) (ClinicalTrials, 2016).

Ipilimumab (Yervoy[®]) ist ein humaner, IgG1-moAk, der gegen CTLA-4 (zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Antigen-4) auf der Oberfläche von T-Lymphozyten gerichtet ist. Die Hemmung der Aktivierung der T-Zellen durch CTLA-4 wird mit der Bindung von Ipilimumab an dieses Antigen aufgehoben und die gegen die Krebszellen gerichtete Immunantwort verstärkt. Ipilimumab wurde 2011 zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen zugelassen (Fachinformation Yervoy[®], 2016). Der Patentschutz soll 2021 ablaufen (Tabelle 6.2) (ClinicalTrials, 2016).

Darbepoetin alfa

Darbepoetin alfa ist ein gentechnisch hergestelltes humanes Erythropoetin, das die Erythropoese durch denselben Mechanismus wie das endogene Hormon stimuliert. Es trägt aber fünf Stickstoff-gebundene Kohlenhydratketten, während das endogene

Hormon und die rekombinanten humanen Erythropoetine nur drei solche Ketten haben. Dadurch wird der enzymatische Abbau des Moleküls verlangsamt und eine längere terminale Halbwertszeit erzielt (Fachinformation Aranesp®, 2015).

Darbepoetin alfa (Aranesp®) wurde 2001 zugelassen zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten und der symptomatischen Anämie bei erwachsenen Tumorpatienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten. Der Patentschutz soll 2016 abgelaufen sein. Zwei potentielle Biosimilars, BCD-066 von Biocad und JR-131 von Kissei Pharmaceutical haben bereits in Phase-I-Studien ihre Vergleichbarkeit mit Aranesp® hinsichtlich der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Sicherheit bei gesunden Probanden nachgewiesen und bis Ende 2017 sollen auch die Phase-III-Studien bei Patienten mit Anämie aufgrund chronischer Niereninsuffizienz abgeschlossen sein (ClinicalTrials, 2016).

Pegfilgrastim

Pegfilgrastim entspricht in seiner Aminosäuresequenz Filgrastim. Es ist ein gentechnisch hergestelltes, kovalentes Konjugat von Filgrastim mit einem Polyethylenglycol-Molekül und weist daher aufgrund der verminderten renalen Clearance eine verlängerte Verweildauer im menschlichen Körper im Vergleich zu Filgrastim auf. Seine Wirkung entspricht dem humanen Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) und fördert die Reifung sowie Differenzierung von Vorläuferzellen der Granulopoese zu neutrophilen Granulozyten bzw. deren erhöhte Freisetzungsrate aus dem Knochenmark (Fachinformation Neulasta®).

Pegfilgrastim (Neulasta®) wurde 2002 zugelassen zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie zur Verminderung der Häufigkeit neutropenischen Fiebers bei erwachsenen Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung mit zytotoxischer Chemotherapie behandelt werden. Der Patentschutz soll 2017 ablaufen. Zwei potentielle Biosimilars, LA-EP2006 von Sandoz und MYL-1401H von Mylan, werden bereits entwickelt (ClinicalTrials, 2016). LA-EP2006 von Sandoz wurde in einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie (PROTECT-1) bei 316 Patientinnen mit Brustkrebs und myelosuppressiver Chemotherapie mit Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid im Vergleich zu Neulasta® untersucht (Harbeck et al., 2016). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, die Dauer der schweren Neutropenien (mit einer Neutrophilenzahl ≤ 500 Zellen/ μ l), war in beiden Armen vergleichbar: 0,75 Tage (Standardabweichung: $\pm 0,88$ Tage) unter LA-EP2006 und 0,83 Tage ($\pm 0,90$ Tage) unter Neulasta®. Die Differenz in der Wirksamkeit betrug 0,07 Tage (90 % KI (-0,09–0,23); 95 % KI (-0,12–0,26) und beide Konfidenzintervalle lagen innerhalb der prädefinierten Äquivalenzgrenzen von ± 1 Tag. Mindestens eine UAE erlitten 88,1 % der Patientinnen im Biosimilar-Arm und 82,8 % der Patientinnen im Neulas-

ta[®]-Arm während der Therapie; Art und die Häufigkeit der UAE waren in beiden vergleichbar. Die häufigsten UAE waren Alopezie (51,6 % vs. 50,3 %), Nausea (40,9 % vs. 37,6 %), Asthenie (39,6 % vs. 35,7 %), Erbrechen (21,4 % vs. 21,7 %) und Neutropenie (17,0 % vs. 21,7 %). 42 Patienten hatten insgesamt UE, die auf Pegfilgrastim zurückzuführen waren: 19 (11,9 %) unter dem Biosimilar und 23 (14,6 %) unter Neulasta[®]. Schwere UAE, die bei mindestens 2 % der Patienten auftraten, waren febrile Neutropenien (5,7 % im Biosimilar-Arm vs. 7,6 % im Neulasta[®]-Arm) und Neutropenien (1,9 % im Biosimilar-Arm vs. 3,8 % im Neulasta[®]-Arm). Diese UE waren bei drei Patienten (1,9 %) bzw. bei zwei Patienten (1,3 %) im Biosimilar-Arm und bei keinem Patienten im Neulasta[®]-Arm mit der Gabe von Pegfilgrastim kausal verbunden (Harbeck et al., 2016). MYL-1401H hat bereits in Phase-I-Studie die Vergleichbarkeit mit Neulasta[®] hinsichtlich der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Sicherheit bei gesunden Probanden demonstriert. Auch eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-II/III-Studie bei Patientinnen mit Brustkrebs und neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie zum Vergleich von MYL-1401H mit Neulasta[®] ist 2016 abgeschlossen worden. Die Ergebnisse dieser Studie wurden aber noch nicht publiziert (Clinical Trials, 2016a).

Tabelle 6.2: Onkologische Biosimilars in der Pipeline

Wirkstoff	Referenz- arzneimittel	Patentablauf Europa	Potentielle Biosimilars (pU)*
Monoklonale Antikörper zur Anwendung in der Onkologie			
Rituximab	MabThera®	Nov 2013	RTXM83 (Mabxience) GP2013 (Sandoz) HLX01 (Shanghai Henlius Biotech) PF-05280586 (Pfizer) BCD-020 (Biocad) B1695500 (Boehringer Ingelheim) ABP 798 (Amgen)
Trastuzumab	Herceptin®	Aug 2015 (UK: Jul 2014)	SB3 (Samsung Bioepis) BCD-022 (Biocad) CT-P6 (Celltrion) PF-05280014 (Pfizer) ABP 980 (Amgen) Hercules/Myl 1401O (Mylan) HLX02 (Shanghai Henlius Biotech) B1695502 (Boehringer Ingelheim) SB8 (Samsung Bioepis)
Bevacizumab	Avastin®	Jan 2022	PF-06439535 (Pfizer) BCD-021 (Biocad) ABP 215 (Amgen) FKB238 (Centus Biotherapeutics Ltd)
Panitumumab	Vectibix®	2018	k. D.
Ipilimumab	Yervoy®	2021	k. D.
Cetuximab	Erbix®	Jun 2014	k. D.
Andere			
Darbepoetin alfa	Aranesp®	Jul 2016	BCD-066 (Biocad) JR-131 (Kissei Pharmaceutical)
Pegfilgrastim	Neulasta®	Aug 2017	LA-EP2006 (Sandoz) MYL-1401H (Mylan)

*In Phase III der klinischen Prüfung; Stand: 01.05.2017; k.D.: keine Daten (GaBI, 2015; ClinicalTrials.gov, 2016)

Bedenken gegen Biosimilars

Gegen den Einsatz von Biosimilars werden auch heute noch häufig Bedenken geäußert. Diese betreffen insbesondere die pharmazeutische Qualität, die Wirksamkeit (vor allem in extrapolierten Indikationen), die Sicherheit (insbesondere aufgrund der potenziellen Immunogenität) und die Austauschbarkeit mit dem Referenzarzneimittel (BfArM, 2013a; McCamish & Woollett, 2012). In den onkologischen Indikationen beziehen sich die Bedenken vor allem auf die Extrapolation zwischen verschiedenen Stadien einer Krebserkrankung (metastasiert vs. lokalisiert), zwischen verschiedenen onkologischen Indikationen und Therapieregimen (neoadjuvant vs. adjuvant) und auf die Extrapolation zwischen Krebs- und Autoimmunerkrankungen (z. B. bei Rituximab).

Auch wurden häufig von Experten und Fachgesellschaften die Endpunkte der klinischen Studien zu onkologischen Biosimilars kritisch hinterfragt (Cortes et al., 2014).

Aufgrund des strengen, wissenschaftlich fundierten Zulassungsverfahrens der EMA – mit inzwischen auch jahrelang gesammelten Erfahrungen zu Biosimilars – kann davon ausgegangen werden, dass die Ähnlichkeit in Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit des Biosimilars mit dem Referenzarzneimittel bei in Europa zugelassenen Arzneimitteln gewährleistet ist. Bedenken hinsichtlich der Sicherheit erscheinen auch unbegründet angesichts der engmaschigen Sicherheitsüberwachung der Biosimilars nach ihrer Markteinführung sowie der langen praktischen Erfahrung mit Biosimilars in Europa über einen Zeitraum von mehr als zehn Jahren, in dem keine schweren, unbekanntenen Nebenwirkungen oder andere Sicherheitsprobleme aufgetreten sind.

Der Nachweis der Biosimilarität bei moAk wird durch die Heterogenität mancher hämatologischer Neoplasien und solider Tumoren erschwert, ebenso wie durch die Tatsache, dass in onkologischen Indikationen mitunter pharmakodynamische Marker fehlen, die das Ansprechen der Tumorerkrankungen zuverlässig abbilden. Darüber hinaus erfolgt die Anwendung von Biosimilars häufig in Kombination mit anderen onkologischen Wirkstoffen. Daher müssen bei Biosimilars in onkologischen Indikationen neben den etablierten Endpunkten zur Wirksamkeit, wie beispielsweise das OS und das krankheitsfreie Überleben (*Disease Free Survival*, DFS), auch Surrogatendpunkte wie die ORR, das PFS sowie die prozentuale Abnahme der Tumormasse und die pathologisch nachgewiesene komplette Remission (*Complete Remission*, CR) akzeptiert werden. Dies ist auch dadurch bedingt, dass die Auswahl der Endpunkte sowie der Studienpopulation in der klinischen Prüfung von Biosimilars dem Nachweis relevanter Unterschiede in der Wirksamkeit im Vergleich zum Referenzarzneimittel dient (Weise et al., 2012). Dafür sind die etablierten Überlebensendpunkte bedingt durch Störfaktoren (*Confounder*) wie die Tumormasse, das Krankheitsstadium und die vorherigen Therapien nicht immer ausreichend sensitiv, um produktbedingte Unterschiede zu detektieren (Socinski et al., 2015).

Auch Bedenken gegen die Extrapolationen, die die Onkologie betreffen

- zwischen verschiedenen Stadien der gleichen Krebsart (metastasiert vs. lokalisiert),
- zwischen verschiedenen onkologischen Indikationen
- und insbesondere die Extrapolation zwischen Krebs- und Autoimmunerkrankungen (wie z.B. bei Rituximab),

können nur durch mehr Informationen zur genauen Vorgehensweise im jeweiligen Extrapolationsverfahren ausgeräumt werden. Nach der Markteinführung durchlaufen alle biologischen Arzneimittel diverse Änderungen des Herstellungsverfahrens, bei denen das gleiche wissenschaftliche Prinzip der Extrapolation zur Anwendung kommt. Darüber werden jedoch meist weder die Ärzteschaft noch die Patienten informiert (Vezer et al., 2016). Dass bei diesen zahlreichen Änderungen weder Sicherheits- noch Wirksamkeitsprobleme entstanden sind, kann als Beleg dafür angeführt werden, dass die Extrapolation als wissenschaftliches Instrument auch bei der Überprüfung der Biosimilarität geeignet ist.

Austauschbarkeit und Substitution

Ob ein Referenzarzneimittel gegen ein Biosimilar mit einem ähnlichen arzneilich wirksamen Bestandteil (durch den Arzt) austauschbar bzw. (durch den Apotheker) substituierbar ist, wird bei der Zulassung eines Biosimilars nicht beschlossen. Dazu gibt es in den einzelnen Mitgliedsstaaten der EU unterschiedliche Regelungen. In Deutschland ist eine automatische Substitution durch den Apotheker (ohne Wissen des Arztes) momentan nach dem Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Deutschen Apothekerverband e. V. nur zulässig für sogenannte *Bioidenticals*, die in der gleichen Produktionsstätte – also im gleichen Herstellungsverfahren und vom gleichen Hersteller – produziert, aber von unterschiedlichen pU vertrieben werden.

Gegen die Substitution von Referenzarzneimitteln durch Biosimilars wird besonders häufig das Argument vorgebracht, dass dadurch die Nachverfolgbarkeit der Arzneimittel gefährdet ist und die Beurteilung von aufgetretenen Nebenwirkungen nicht möglich ist. Das Problem der schlechten Nachverfolgbarkeit betrifft allerdings nicht nur die Biosimilars, sondern infolge der inhärenten Chargenvariabilität jedes Biologikum. Zwar sieht die aktuelle europäische Pharmakovigilanz-Richtlinie die Nachverfolgbarkeit vor, diese Regelung ist aber noch nicht für alle biologischen Arzneimittel national implementiert. Dabei ist dies bei Arzneimitteln besonders problematisch, die von Patienten selbst – ohne direkte ärztliche Aufsicht – appliziert werden, wie beispielsweise Etanercept oder Insulin glargin. In solchen Fällen erfolgt meist keine Chargendokumentation durch den Arzt. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hat bereits 2014 in einer Bekanntgabe im Deutschen Ärzteblatt auf die Notwendigkeit hingewiesen, bei Meldungen von Nebenwirkungen neben der Wirkstoffbezeichnung (*International Nonproprietary Name*, INN) auch die Handelsbezeichnung und – wenn möglich – die Chargennummer anzugeben, um im Rahmen der Pharmakovigilanz eine gezielte Nachverfolgung von Meldungen zu Nebenwirkungen zu ermöglichen (AkdÄ, 2014).

Empfehlungen zum Einsatz von Biosimilars

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), das in Deutschland unter anderem für die Pharmakovigilanz bei Biologika (z. B. moAk) zuständig ist, hat sich in einem Positionspapier zum Einsatz von Biosimilars dafür ausgesprochen, dass Biosimilars nach erwiesener Äquivalenz und erfolgter Zulassung grundsätzlich wie Originalprodukte eingesetzt werden können (PEI, 2015). Nach Auffassung vom PEI umfasst dies sowohl Patienten, die noch keine Therapie mit Biologika erhalten haben, als auch solche Patienten, die bereits mit dem Referenzarzneimittel behandelt werden. Am Beispiel des Wirkstoffs Infliximab vergleicht das PEI das Referenzarzneimittel Remicade[®] mit den ersten Biosimilars Inflectra[®] und Remsima[®], zu denen dem PEI auch ein Jahr nach Markteinführung keine Meldungen zu oder Hinweise auf umstellungsbedingte Probleme vorlagen. Außerdem verweist das PEI auf Patientendaten aus noch weltweit laufenden klinischen Studien sowie aus Therapieregistern, aus denen sich keine Hinweise auf Sicherheitsprobleme durch eine Umstellung ergaben.

Die *European Society for Medical Oncology* (ESMO) sprach sich Anfang 2017 in einem aktuellen Positionspapier ebenfalls für den Einsatz von Biosimilars in der Onkologie aus. Insbesondere wurde dabei die Bedeutung von Biosimilars für die Bezahlbarkeit onkologischer Therapien und die finanzielle Nachhaltigkeit der Gesundheitssysteme in Europa betont (Taberero et al., 2017). Dabei befürwortet die ESMO ausdrücklich nicht die automatische Substitution durch den Apotheker aufgrund der Komplexität biologischer Arzneimittel, aber die Umstellung durch den behandelnden Arzt. Als wichtigste Voraussetzung für eine Umstellung der Patienten vom Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar oder aber auch von einem Biosimilar auf ein anderes Biosimilar wird von der ESMO die ausführliche Information und Beratung des Patienten empfohlen (Taberero et al., 2017).

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) befürwortete bereits 2008 in einer Stellungnahme zum therapeutischen Einsatz von Biosimilars, diese bei Beginn einer Behandlung ebenso einzusetzen wie ein Originalprodukt. Auch die Umstellung von bereits mit einem Referenzarzneimittel behandelten Patienten auf ein Biosimilar, beispielsweise aus Kostengründen, wurde bei Beachtung der zugelassenen Anwendungsgebiete und unter der Voraussetzung der engmaschigen Überwachung (wie bei einer Neueinstellung) empfohlen (AkdÄ, 2008).

Bedeutung und Einsparpotentiale durch Biosimilars

In Deutschland sind derzeit 221 Arzneimittel mit 173 gentechnisch hergestellten Wirkstoffen verfügbar (vfa, 2017). Biologika gehören seit Jahren zu den umsatzstärksten Arzneimitteln weltweit.

Ihre Ausgaben zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Deutschland hat sich im Zeitraum 2005 bis 2015 verdreifacht und betrug im Jahr 2015 7,2 Mrd. Euro und beanspruchte damit rund 20 % des gesamten Umsatzes für Fertigarzneimittel (Schaufler & Telchow, 2016). Insbesondere Onkologika – und davon vor allem moAk – erzielen seit Jahren hohe Umsätze. 2015 betrug der Umsatz für moAk in onkologischen Indikationen 1,64 Mrd. Euro in der GKV, obwohl auf sie mit 11,2 Mio. verordneten DDD lediglich 5,3 % des Verordnungsvolumens aller Onkologika entfielen. 2015 waren die monoklonalen Antikörper erneut mit weitem Abstand die umsatzstärkste Onkologikagruppe in der GKV. Zu den umsatzstärksten Wirkstoffen in individuell hergestellten parenteralen Lösungen und Zytostatika-Zubereitungen gehörten 2015 Bevacizumab (Bruttoumsatz 520,7 Mio. Euro), Trastuzumab (Bruttoumsatz 405,9 Mio. Euro) und Rituximab (Bruttoumsatz 286,5 Mio. Euro) (Schaufler et al., 2016).

Da die medikamentöse Behandlung onkologischer Erkrankungen mit neuen Wirkstoffen eine erhebliche und stetig zunehmende finanzielle Belastung der Gesundheitssysteme darstellt, können Biosimilars mit Einsatz in onkologischen Indikationen dazu beitragen, die krankheitsbezogenen Ausgaben zu senken und die Nachhaltigkeit der Gesundheitssysteme aufrechtzuerhalten. Zwar sind Biosimilars meist nur etwa 20 bis 30 % günstiger als die jeweiligen Referenzarzneimittel; jedoch konnte eine durch die Europäische Kommission veranlasste Analyse des Biosimilarmarktes im europäischen Wirtschaftsraum zeigen, dass die Verfügbarkeit von Biosimilars einen Preiswettbewerb mit dem Referenzarzneimittel und mit anderen Biosimilars erzeugt. Je höher die Marktdurchdringung des Biosimilars ist, desto höher wird die Wahrscheinlichkeit eingeschätzt, dass der Anbieter des Referenzarzneimittels mit Preissenkungen reagiert (Quintiles IMS, 2017). Darüber hinaus ermöglichen Biosimilars Patienten in ärmeren Ländern den Zugang zu diesen heute zur Behandlung onkologischer Erkrankungen unverzichtbaren Arzneimitteln (The Lancet, 2017).

Momentan spielen Biosimilars eher eine untergeordnete Rolle in der Arzneimittelversorgung in Deutschland. Im Jahr 2016 entfielen auf Biosimilars lediglich 1,9 % (19,19 Mio. DDD) des Verordnungsvolumens (in DDD) der biologischen Arzneimittel. Der Umsatzanteil betrug mit 0,18 Mrd. Euro nur 3,2 % vom Gesamtumsatz der Biologika (5,89 Mrd. Euro). Im Vergleich dazu setzten die nicht mehr patentgeschützten Biologika 2,39 Mrd. Euro um und beanspruchten 71,5 % des Verordnungsvolumens (in DDD) aller Biologika. Die Verordnungsanteile der Biosimilars unterschieden sich sehr stark je nach Wirkstoff. Während bei Epoetin 40,1 % und bei Filgrastim sogar 72,4 % des Verordnungsvolumens (in DDD) auf Biosimilars entfielen, waren es bei Infliximab 32,6 %, bei Etanercept 8,3 % und bei Insulin

glargin nur 3,5 %. Auch ein Jahr nach ihrer Markteinführung machen Infliximab-Biosimilars nur etwa ein Drittel des Marktes aus (AG Pro Biosimilars, 2016).

Fazit

Biosimilars werden in Europa nach wissenschaftlich fundierten und streng kontrollierten Zulassungsverfahren in den Markt eingeführt, so dass ihre ausreichende Vergleichbarkeit mit einem seit längerer Zeit zugelassenen Referenzarzneimittel hinsichtlich der Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit gewährleistet ist. Für Biosimilars gelten die gleichen strengen Anforderungen, die auch bei Referenzarzneimitteln nach einer Änderung des Herstellungsverfahrens zum Nachweis der Vergleichbarkeit mit dem vorherigen Produkt zur Anwendung kommen. Biosimilars fördern den Wettbewerb im Arzneimittelmarkt und können den Zugang zu medikamentösen Therapien mit Biologika verbessern. Dadurch leisten sie einen wichtigen Beitrag zur Kostensenkung in den solidarisch finanzierten Gesundheitssystemen in Europa und verbessern die Therapiemöglichkeiten in ärmeren Ländern.

Biosimilars sind aus klinischer Sicht geeignete Alternativen zu den nicht mehr patentgeschützten, aber weiterhin kostspieligen Referenzarzneimitteln. Die langjährigen Erfahrungen mit Biosimilars stützen die unproblematische Austauschbarkeit der Referenzarzneimittel durch Biosimilars. Keine der bisher publizierten Ergebnisse aus klinischen Studien, Registern und wissenschaftlichen Arbeiten sprechen gegen die Anwendung von Biosimilars. Auch gab es in Europa keine einzige Marktrücknahme von Biosimilars aufgrund von Sicherheitsbedenken oder unzureichender Wirksamkeit.

Die häufig im Zusammenhang mit der Anwendung von Biosimilars geäußerten Bedenken und Ängste müssen durch unabhängige, verständliche Informationen für Ärzte, Pflegekräfte und Patienten ausgeräumt werden. Die Ärzteschaft – insbesondere auch die Hämatologen und Onkologen, da in naher Zukunft eine stetig wachsende Zahl von Biosimilars in onkologischen Indikationen verfügbar sein wird – muss sich mit der Zulassung von Biosimilars vertraut machen. Detaillierte Kenntnisse der Merkmale von Biosimilars, des Konzeptes der Extrapolation, der Austauschbarkeit und des Sicherheitsprofils, einschließlich der Immunogenität, sind wesentliche Voraussetzungen für evidenzbasierte, zweckmäßige und wirtschaftliche Therapieentscheidungen.

Quellen

- AG Pro Biosimilars (2016). Biosimilars in Zahlen. http://probiosimilars.de/img_upload/2017/02/Marktdaten-Biosimilars_Dezember-2016.pdf?ddl=1, letzter Zugriff: 28.02.2017.
- AkdÄ - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2008). Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Biosimilars. www.akdae.de/Stellungnahmen/Weitere/20081209.pdf, letzter Zugriff: 05.07.2017.
- AMGEN (2016). Amgen And Allergan Announce Top-Line Results From Phase 3 Study Evaluating ABP 980 Compared With Trastuzumab In Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer . www.amgen.com/media/news-releases/2016/07/amgen-and-allergan-announce-top-line-results-from-phase-3-study-evaluating-abp-980-compared-with-trastuzumab-in-patients-with-human-epidermal-growth-factor-receptor-2-positive-early-breast-cancer/, letzter Zugriff: 27.06.2017.
- AMGEN (2017). Our Pipeline. <http://www.amgenbiosimilars.com/our-products/our-pipeline/>, letzter Zugriff: June 27, 2017.
- Bennett CL, Chen B, Hermanson T, Wyatt MD, Schulz RM, Georgantopoulos P et al. (2014). Regulatory and clinical considerations for biosimilar oncology drugs *Lancet Oncol.* 15(13): e594–e605.
- Bennett CL, Luminari S, Nissenon AR, Tallman MS, Klinge SA, McWilliams N et al. (2004). Pure Red-Cell Aplasia and Epoetin Therapy *N. Engl. J. Med.* 351(14): 1403–1408.
- Bennett CL, Qureshi Z, Singh S, Magwood J (2013). Rituximab and biosimilars - equivalence and reciprocity. *Biosimilars* 2013(3): 19.
- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2013a)Zentralisiertes Verfahren . www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/zulassungsverfahren/zVerf/_node.html, letzter Zugriff: 27.06.2017.
- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2013b)Arzneimittel unter zusätzlicher Überwachung. www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/AM_zusUeb/_node.html, letzter Zugriff: 27.06.2017.
- Bristol-Myers Squibb (n.d.)YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - PatientenInfo-Service . <https://www.patienten-info-service.de/a-z-liste/xyz/yervoy-5-mgml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung/>, letzter Zugriff: 27.6.2017.
- Bundesärztekammer (2014). Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft – „Aus der UAW-Datenbank“: Bei Nebenwirkungsmeldungen zu biologischen Arzneimitteln sollte auch die Handelsbezeichnung und die Chargennummer angegeben werden, 111(46): A-2032-2033.
- Chamberlain P (2013). Assessing immunogenicity of biosimilar therapeutic monoclonal antibodies: regulatory and bioanalytical considerations. *Bioanalysis* 5(5): 561-574.
- CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use (2014). Guideline on similar biological medicinal products. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf
- CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use (2016). Assessment report Truxima . www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004112/WC500222695.pdf
- ClinicalTrials.gov (2016). Clinical Study to Compare the Efficacy and Safety of Rituximab Biosimilar HLX01 and Rituximab in Combination With CHOP, in Previously Untreated Subjects With CD20+ DLBCL - Full Text View - ClinicalTrials.gov . <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02787239>, letzter Zugriff: 27.06.2017.
- ClinicalTrials.gov (2016a). Efficacy and Safety Study With MYL-1401H and Neulasta. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02467868?term=MYL-1401H&rank=1>, letzter Zugriff: 27.6.2017.

- Cortés J, Curigliano G, Diéras V (2014). Expert perspectives on biosimilar monoclonal antibodies in breast cancer Breast Cancer Res. Treat. 144(2): 233-239.
- Dobbelstein M, Moll U (2014). Targeting tumour-supportive cellular machineries in anticancer drug development. Nat. Rev. Drug Discov. 13(3): 179-196.
- Ebbers HC (2014). Biosimilars: In support of extrapolation of indications J. Crohn's Colitis 8(5): 431-435.
- Ebbers HC, Crow SA, Vulto AG, Schellekens H (2012). Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. Nat. Biotechnol. 30(12): 1186-1190.
- EMA – European Medicines Agency (2014). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on similar biological medicinal products. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf, letzter Zugriff: 28.02.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2017). Truxima®: European Public Assessment Report. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004112/WC500222695.pdf, letzter Zugriff: 20.03.2017.
- EMA – European Medicines Agency (n.d.). www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/smop_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d127&source=homeMedSearch&category=human&keyword=rituximab&isNewQuery=true, letzter Zugriff: 01.06.2017.
- Fachinformation Aranesp® (2015). Fachinformation Aranesp®. Stand der Information: September 2015.
- Fachinformation Erbitux®(n.d.)Fachinformation Erbitux®.<https://www.fachinfo.de/pdf/008483>, letzter Zugriff: 27.07.2017.
- Fachinformation Herceptin® (n.d.)Fachinformation Herceptin®. <https://www.roche.de/dok/Herceptin-reg-600-mg-fachinfo-0-na-attach.pdf>, letzter Zugriff: letzter Zugriff: 27.07.2017.
- Fachinformation MabThera®(n.d.)Fachinformation MabThera® . https://www.roche.de/res/literatur_protected/845/MAB-sc-em-hcp-leitfaden-original-e9660733d84f593270aa7a7ee9d047c4.pdf
- Fachinformation Neulasta® (2015). Neulasta® Fachinformation Neulasta® . Stand: Mai 2015.
- Fachinformation Vectibix® (n.d.) Fachinformation Vectibix®. https://fachkreise.amgen.de/x_download.php?t=f&n=1&id=239, letzter Zugriff: 27.06.2017.
- GaBI Journal Editor (2015). Patent expiry dates for best-selling biologicals. Generics Biosimilars Initiat. J. 4(4): 178-179.
- Harbeck N, Lipatov O, Frolova M, Udovitsa D, Topuzov E, Ganea-Motan DE et al. (2016). Randomized, double-blind study comparing proposed biosimilar LA-EP2006 with reference pegfilgrastim in breast cancer Futur. Oncol. 12(11): 1359-1367.
- Hudis CA (2007). Trastuzumab - Mechanism of Action and Use in Clinical Practice N. Engl. J. Med. 357(1): 39–51.
- Kessler M, Goldsmith D, Schellekens H (2006). Immunogenicity of biopharmaceuticals. Nephrol. Dial. Transplant. 21(Supplement 5): v9-v12.
- Kim WS, Coiffier B, Kwon H-C, Kim S (2017). Clinical development of CT-P10 and other biosimilar cancer therapeutics. Futur. Oncol. 13(15s): 31-44.
- Ludwig W, Dicheva S (2016). Biosimilars in der Onkologie: Eine therapeutische Alternative zu Referenzarzneimitteln? Z Gastroenterol 54(11): 1223-1229.
- McCamish M, Woollett G (2012). The State of the Art in the Development of Biosimilars. Clin. Pharmacol. Ther. 91(3): 405-417.

- Müller-Berghaus J, Volkers P, Scherer J, Cichutek K (2013). Besonderheiten bei der Regulierung biologischer Arzneimittel in der individualisierten Medizin Bundesgesundheitsbl, 56, 1538–1544.
- PEI - Paul-Ehrlich-Institut (2015). Position des Paul-Ehrlich-Instituts zum Einsatz von Biosimilars . www.pei.de/DE/arzneimittel/immunglobuline-monoklonale-antikoeper/monoklonale-antikoeper/zusatz/position-pei-interchangeability-biosimilars-inhalt.html, letzter Zugriff: 27.07.2017.
- QuintilesIMS (2017). The Impact of Biosimilar Competition in Europe . http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/05/IMS-Biosimilar-2017_V9.pdf, letzter Zugriff: 27.07.2017.
- Roche Registration Limited (n.d.)Fachinformation Avastin® . <https://www.roche.de/dok/Avastin-reg-Infusionsloesungskonzentrat-fachinfo-0-na-attach.pdf>, letzter Zugriff: 27.07.2017.
- Rugo HS, Barve A, Waller CF, Hernandez-Bronchud M, Herson J, Yuan J et al. (2017). Effect of a Proposed Trastuzumab Biosimilar Compared With Trastuzumab on Overall Response Rate in Patients With ERBB2 (HER2)–Positive Metastatic Breast Cancer. *JAMA* 317(1): 37.
- Schaufler J, Telschow C (2016). GKV-Arzneimittelmarkt 2015: Trends und Marktsegmente in Arzneiverordnungs-Report 2016. (pp. 135–157). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Schaufler J, Telschow C, Weiss J (2016). Ergänzende statistische Übersicht In Arzneiverordnungs-Report 2016. (pp. 785–821). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Schellekens H (2004). Biosimilar therapeutic agents: issues with bioequivalence and immunogenicity. *Eur. J. Clin. Invest.*, 34(12), 797–799.
- Schneider CK, Weise M (2015). Regulatorische Aspekte zu Biosimilars. *Z. Rheumatol.* 74(8): 695-700.
- Socinski MA, Curigliano G, Jacobs I, Gumbiner B, MacDonald J, & Thomas D (2015). Clinical considerations for the development of biosimilars in oncology MABs, 7(2), 286–293.
- Taberero J, Vyas M, Giuliani R, Arnold D, Cardoso F, Casali PG et al. (2017). Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers *ESMO Open*, 1(6). <http://esmoopen.bmj.com/content/1/6/e000142>
- The Lancet (2017). Improving access to biosimilars in low-income countries. *Lancet* 389(10082): 1860.
- Vezer B, Buzas Z, Sebeszta M, Zrubka Z (2016). Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents *Curr. Med. Res. Opin.*, 32(5), 829–834.
- vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen (2017). Zugelassene gentechnische Arzneimittel in Deutschland . <https://www.vfa.de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/amzulassungen-gentec.html>, letzter Zugriff: 04.07.2017.
- Weise M, Bielsky M-C, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ et al. (2012). Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 120(26): 5111-5117.
- Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky M-C, Schneider CK (2014). Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 124(22): 3191-3196.
- Weise M, Wolff-Holz E (2016). Opportunities and challenges of extrapolation for biosimilars. *Z. Gastroenterol.* 54(11): 1211-1216.

7 Keypoints und Fazit

- Der Innovationsreport 2017 bewertet 32 der auf dem Arzneimittelmarkt neu eingeführten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen des Jahres 2014.
- 2014 war ein hoher Anteil an *Orphan*-Arzneimitteln unter den Zulassungen. Im Report 2016 (neue Arzneimittel des Jahres 2013) gehörten lediglich drei (13 %) Wirkstoffe in diese Gruppe, 2017 dagegen zwölf (38 %).
- Im Jahr 2014 wurden am häufigsten antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (z.B. bei Hepatitis C) sowie antineoplastische Mittel (z.B. bei Krebserkrankungen) mit jeweils fünf Wirkstoffen neu in den Arzneimittelmarkt eingeführt und in diesen Innovationsreport aufgenommen. Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen sind am zweithäufigsten mit drei Wirkstoffen vertreten. Die weiteren 19 Wirkstoffe verteilten sich auf unterschiedliche Indikationsbereiche.
- Insgesamt fallen die Bewertungen nach zwei Jahren Erfahrung mit diesen neuen Mitteln weniger positiv aus als in den Vorjahren. Keines der neuen Mittel erzielte im Gesamtscore die Bestnote („grüne Gesamtampel“). 17 der bewerteten Produkte erhielten die Gesamtampel „gelb“, davon acht *Orphan*-Arzneimittel. Fast die Hälfte der bewerteten Mittel, nämlich 15, erhielten einen roten Gesamtscore, davon vier *Orphan*-Arzneimittel. Damit überzeugt auch dieser Untersuchungszeitraum nicht mit echten therapeutischen Innovationen, die sowohl einen zusätzlichen Nutzen als auch einen Effizienzgewinn in der Versorgung ermöglichen.
- Die Kostenbewertung aller Mittel ergibt einen deutlich negativen Aspekt: der größte Anteil der in 2014 eingeführten Mittel war teurer als die zweckmäßige Vergleichstherapie. Bei acht Wirkstoffen (bzw. Kombinationen von Wirkstoffen) zeigte die Ampel „gelb“, nur bei vier konnte eine „grüne Ampel“ vergeben werden (Cobicistat, Vilanterol + Fluticasonfuroat, Dexlansoprazol und Olodaterol, die letzten beiden Wirkstoffe sind mit Mehrkosten für die Patienten verbunden).
- Die Präparate der neuen Wirkstoffe 2014 wurden im Jahr 2015 im Vergleich zu den Wirkstoffen aus dem Jahr 2013 (im Jahr 2014) sehr viel häufiger verordnet: 98,3 Tsd. Packungen zu Lasten der TK vs. 38,5 Tsd. Packungen. Der Jahrgang 2014 umfasste aber auch eine deutlich größere Anzahl neuer Wirkstoffe.
- Der Umsatz der neuen Arzneimittel des Jahres 2014 hat sich gegenüber dem Jahrgang 2013 (jeweils im Jahr nach ihrer Markteinführung) nahezu verfünffacht.
- Bezüglich des Vergleichs mit den verfügbaren Therapien zeigte die Ampel bei immerhin fünf Wirkstoffen „grün“, bei 13 „gelb“. Damit bieten rund 60 % der neu in den Markt gebrachten Arzneimittel zumindest eine positiv zu bewertenden

de Ergänzung des vorhandenen Arzneimittelrepertoires. Bei 14 der Mittel, davon drei *Orphan*-Arzneimittel, konnte eine solche positive Ergänzung nicht festgestellt werden.

- Die Analyse des nachgewiesenen Zusatznutzens als wichtigstem Kriterium ergab für 15 Arzneimittel eine „rote Ampel“. Der überwiegende Anteil erhielt allerdings (und höchstens) eine „gelbe Ampel“. Damit ist der größere Anteil der neuen Arzneimittel für viele Patienten zumindest mit einem Nutzenzugewinn verbunden.
- Nach wie vor erstaunlich und irritierend ist, dass trotz des geringen therapeutischen Fortschritts und negativer Bewertungen Arzneimittel Eingang in bestehende Leitlinien gefunden haben. Dies betrifft z.B. Cabozantinib, Cobiciclat, Nalmefen oder Obinutuzumab, bei denen keine Erweiterung des Therapie-repertoires und des Zusatznutzens festgestellt und eine rote Gesamtscore-ampel vergeben wurde.
- Hervorzuheben ist die sorgfältige Beobachtung in der „Alltagsanwendung“ neuer Mittel durch die Aussendungen von Rote-Hand-Briefen: Für sechs Mittel wurden solche Hinweise verschickt (20 %), für zwei davon sogar zweimal innerhalb der ersten beiden Behandlungsjahre (Dimethylfumarat und Idelalisib). Dies dokumentiert exemplarisch die Notwendigkeit einer systematischen Nebenwirkungsforschung nach der Zulassung als Basis für mehr Therapiesicherheit, die in den Zulassungsstudien weniger Berücksichtigung finden.
- Der Ende 2016 in Abstimmung mit pU und BfArM eingeführte Einsatz von Blaue Hand-Schulungsmaterialien (Cholsäure, Delamanid, Elosulfase alfa und Macitentan) sind wichtige und notwendige Ansätze, um das Risiko bei der Anwendung neuer Arzneimittel zu minimieren.
- Biosimilars nehmen derzeit eine wesentliche Rolle in der Arzneimitteltherapie ein. Durch zahlreiche Patentabläufe und den Einsatz von Biosimilars wird sowohl deren Bedeutung als auch die Realisierungsmöglichkeit von Einsparpotenzialen weiter wachsen. Einsparungen von bis zu 500 Mio. Euro für die GKV werden in den nächsten Jahren durchaus erreichbar sein. Aufgrund der Studienlage ist dabei nicht von klinischen Nachteilen für die Patienten auszugehen.

Fazit

Neben dieser bewertungsorientierten Übersicht sollen drei Aspekte im diesjährigen Innovationsreport besonders hervorgehoben werden:

Die steigende Vermarktung von Orphan-Arzneimitteln ist unübersehbar. So sehr es auch wünschenswert ist, dass für Patienten mit seltenen Erkrankungen neue Behandlungsoptionen erschlossen werden, so deutlich muss jedoch auch betont werden, dass im Rahmen des AMNOG-Verfahrens die Vermarktung von *Orphan*-Arzneimitteln nicht ausreichend geregelt ist. Es wird grundsätzlich davon ausgegangen, dass *Orphan*-Arzneimittel einen Zusatznutzen aufweisen. Daher wird nicht, wie bei anderen neuen Arzneimitteln, gegen eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie geprüft, um eine Bewertung des patientenorientierten Zusatznutzens abgeben zu können. Die bisherigen Ergebnisse auch in diesem Innovationsreport zeigen allerdings, dass für einen Teil der *Orphan*-Arzneimittel ein solcher Zusatznutzen nicht erkennbar ist (bei vier von zwölf Wirkstoffen). Wegen solcher Ergebnisse muss das AMNOG dringend die Regelungen für die *Orphan*-Arzneimittel um die Bewertung des Zusatznutzens ergänzen, um letztlich auch in reguläre Preisverhandlungen eintreten zu können, die derzeit erst dann möglich sind, wenn ein GKV-Umsatz von über 50 Mio. Euro pro Jahr überschritten wird. Diese Grenze sollte gestrichen werden – auch *Orphan*-Arzneimittel müssen mit Markteintritt grundsätzlich der üblichen Nutzenbewertung, einschließlich der Preisverhandlung unterliegen, bevor sie im Rahmen der GKV verordnet werden können. Die Preisentwicklungen der letzten Jahre in diesem Bereich zeigen deutlich, wie sehr pU diese AMNOG-Regelungen nutzen, um unangemessen hohe Preise im Markt zu erzielen. Die Bewertung des Zusatznutzens würde auch eine Nutzen-Schaden-Bewertung einbeziehen. Es ist nicht nachvollziehbar, dass bei allen neuen Arzneimitteln diese Risikobewertung einfließt, letztlich auch zugunsten der Patienten, die vor Nebenwirkungen geschützt werden sollen, dass aber ausgerechnet Patienten mit seltenen Erkrankungen von dieser „Schutzfunktion“ ausgenommen werden.

Dringend erforderlich sind systematische Marktbeobachtungen nach der Zulassung eines neuen Arzneimittels. Nationale und internationale Daten weisen darauf hin, dass bestimmte Nebenwirkungen erst im Rahmen einer unselektierten und breiten Anwendung an Patienten nach der Zulassung erkannt werden. Die Anzahl der Rote-Hand-Briefe bei etwa 20 % der hier bewerteten neuen Arzneimittel schon innerhalb der ersten beiden Vermarktungsjahre ist hierfür ein wichtiges Indiz. In diesem Zusammenhang ist daher die Forderung nach einer „Spätbewertung“ neuer Arzneimittel erneut zu betonen, die etwa drei bis fünf Jahre nach der frühen Nutzenbewertung stattfinden sollte. In diesem Zeitraum stehen zusätzliche Daten

über den Patientennutzen und auch über neue Risiken zur Verfügung, die eine bessere Bewertungsbasis als unmittelbar nach der Zulassung ermöglichen. Dies gilt insbesondere mit Blick auf die Strategie der beschleunigten Zulassung unter dem Aspekt verkürzter Zulassungsregelungen, für Arzneimittel (*adaptive licensing*), die international diskutiert und in Einzelfällen bereits umgesetzt wird. In diesem Zusammenhang besteht die Gefahr, dass die Wirksamkeit der neuen Arzneimittel über-, die Risiken aber unterschätzt werden. Das AMNOG sollte diese Entwicklungen in seinen Abläufen zur Bewertung neuer Arzneimittel und die Notwendigkeit einer „Spätbewertung“ auf europäischer Ebene berücksichtigen.

Das AMNOG-Verfahren ist als lernendes System eingeführt worden. Im Laufe der vergangenen Jahre sind allerdings nicht nur Erfolge bezüglich der strukturierten Markteinführung neuer Arzneimittel nach Aspekten der Evidenz und des Patientennutzens zu erkennen, sondern auch Schwächen, so z.B. bezüglich des Marktsegmentes der *Orphan*-Arzneimittel, die ohne reguläre Nutzenbewertung und Preisverhandlungen auf den Arzneimittelmarkt drängen oder bezüglich einer adäquaten Schaden-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln, die aufgrund einer beschleunigten Zulassung Eingang in den Arzneimittelmarkt finden. Hier muss sich das AMNOG den veränderten Rahmenbedingungen anpassen, um weiterhin positiv auf die Qualität der Arzneimittelversorgung für die Versicherten der GKV einwirken zu können.

8 Abkürzungsverzeichnis

µg	Mikrogramm
AE	<i>Adverse Events</i> , unerwünschtes Ereignis (s. UE)
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALL	Akute Lymphoblastenleukämie
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AP	akzelerierte Phase
AUC	<i>Area under the Curve</i> , Fläche unter der Kurve
a-t	arznei-telegramm®
atd	Arzneimitteldatenbank des arznei-telegramm®
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BDI	Borg-Dyspnoe-Index
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BK	Blastenkrise
BSC	<i>Best-Supportive-Care</i>
bzgl.	bezüglich
ca.	circa
cAMP	<i>cyclo-AMP</i> , zyklisches Adenosin-3', 5'-monophosphat (<i>cyclic ~</i>)
CcyR	<i>Complete Cytogenetic Response</i> , komplette zytogenetische Remission
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> , Ausschuss für Humanarzneimittel
CML	Chronische Myeloische Leukämie
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i> , Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CP	chronische Phase
CR	<i>Complete Remission</i> , komplette Remission
CTCAE	<i>Common Toxicity Criteria for Adverse Events</i> , Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen
DDD	<i>Defined Daily Dose</i> , definierte Tagesdosis
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DPhG	Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e.V.
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> , Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen

eGFR	<i>estimated glomerular filtration rate</i> , geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EMA	<i>European Medicines Agency</i> , Europäische Arzneimittel-Agentur
ESC	<i>European Society of Cardiology</i> , Europäische Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung e.V.
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i> , Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> , US-Amerikanische Zulassungsbehörde
FEV ₁	<i>Forced Expiratory Pressure in 1 Second</i> , Einsekundenkapazität
FI	Fachinformation
FTA	Filmtablette
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIST	Gastrointestinale Stromatumoren
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOLD	<i>Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease</i> , Globale Initiative für chronisch obstruktive Lungenerkrankungen
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IRR	infusionsbedingte Reaktionen
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IC50	<i>half maximal inhibitory concentration</i> , mittlere inhibitorische Konzentration
I.E.	Internationale Einheiten
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ImiD	<i>Immunomodulatory Drugs</i> , immunmodulierende Wirkstoffe
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
KRK	metastasiertes Kolorektalkarzinom
KTA	Kautabletten
LABA	<i>Long-acting Beta-2 Agonist</i> , lang wirkender Beta2-Rezeptoragonist
laBCC	lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom
LL	Leitlinie
MaHR	Rückgang der Leukozyten auf Normalwerte oder fehlende Anzeichen einer Leukämie (gutes hämatologisches Ansprechen)

mBCC	metastasiertem Basalzellkarzinom
McyR	<i>Major Cytogenetic Response</i> , gute zytogenetische Remission
Mio.	Millionen
MI	Milliliter
MM	multiples Melanom
MS	Multiple Sklerose
nM	Nanomolar
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i> , Allianz von Krebszentren in den USA
NOAK	Neue Orale Antikoagulanzen
NSCLC	<i>Non Small Cell Lung Cancer</i> , nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OS	<i>Overall Survival</i> , Gesamtüberleben
O/W	Emulsion Öl-in-Wasser Emulsion
pCR	pathologische Komplettremission
PFS	progressionsfreies Überleben
Ph ⁺ -CML	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PZ	Pharmazeutische Zeitung
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> , Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren
RDS	Reizdarmsyndrom (<i>Irritable Bowel Syndrome</i> , IBS)
RDS-O	Reizdarmsyndrom, das mit einer Obstipation einhergeht
RKI	Robert Koch-Institut
RMS	<i>Reference Member State</i>
rPFS	radiologisch gesichertes progressionsfreies Überleben
sc.	subkutan
SF36	<i>Medical-Outcome-Study-36-Item-Short-Form-Questionnaire</i>
SGB V	Sozialgesetzbuch 5
SGLT	<i>Sodium-Glucose Co-Transporter</i>
TK	Techniker Krankenkasse
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
Tsd.	Tausend
U(A)E	Unerwünschtes (Arzneimittel)ereignis
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung(en)
vs.	<i>versus</i>
WHO	<i>World Health Organization</i> , Weltgesundheitsorganisation
WIdO	Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	zentrale Vergleichstherapie

9 Anhang: Nutzenbewertungs-News zu neuen Arzneimitteln

Die Techniker Krankenkasse (TK) engagiert sich seit Jahren für eine qualitativ hochwertige Arzneimittelversorgung der Versicherten und unterstützt Ärzte bei einer effizienten Verordnungspraxis. Abonnenten des TK-Arzneimittelreports (TK-AMR) bekommen u.a. eine Übersicht über die eigenen Verschreibungen und Zusammenstellungen von neuesten Arzneimittelinformationen aus der pharmaanabhängigen Fachpresse. Seit Ende 2011 erhalten die TK-AMR-Abonnenten zusätzlich auch Informationen zu den aktuellen Beschlüssen des G-BA zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel (Nutzenbewertungs-News). Diese zusammengefassten Informationen werden von Wissenschaftlern der Universität Bremen verfasst.

Auf den folgenden Seiten sind die neuesten Nutzenbewertungs-News, die nach der Veröffentlichung des Innovationsreportes 2016 zusammengestellt wurden, angehängt.

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

Zusammenfassung für Ärzte: Zur Wirkstoffkombination Netupitant/Palonosetron

Die fixe Wirkstoffkombination aus dem Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten Netupitant und dem Serotonin-Rezeptorantagonisten Palonosetron (Handelsname: Akynzeo®) ist seit Mai 2015 zur Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei erwachsenen Patienten zugelassen, die wegen einer Krebserkrankung entweder eine mäßig oder eine auf Cisplatin-basierende stark emetogene Chemotherapie erhalten. Die Wirkstoffkombination wird eine Stunde vor Beginn jedes Chemotherapie-Zyklus gegebenenfalls in Kombination mit oralem Dexamethason eingenommen. Zur Behandlung von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen soll die Kombination aus Netupitant und Palonosetron nicht eingesetzt werden.

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im Februar 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Netupitant/Palonosetron¹. Es wurden die beiden zugelassenen Therapiesituationen unterschieden und jeweils die entsprechenden Vergleichstherapien festgelegt.

- Anwendungsgebiet „mäßig emetogene Chemotherapie“: Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde eine Zweifachkombination aus einem Serotonin-Rezeptorantagonisten und Dexamethason festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte eine Untersuchung zwischen Netupitant/Palonosetron plus Dexamethason mit Palonosetron plus Dexamethason vor. Die eingereichte Studie wurde allerdings als ungeeignet für einen Vergleich eingeschätzt, da Patienten eingeschlossen waren, deren Chemotherapien gemäß aktueller Leitlinien den Einsatz einer antiemetischen Dreifachkombination nötig machen. Diese Patienten waren demnach unterbehandelt. In diesem Anwendungsgebiet ist daher wegen fehlender Daten ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- Anwendungsgebiet „stark emetogene Chemotherapie auf Cisplatin-Basis“: Als zVT wurde eine Dreifachkombination aus einem Serotonin-Rezeptorantagonisten, einem Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten und Dexamethason festgelegt. Im ersten Chemotherapie-Zyklus war Netupitant/Palonosetron plus Dexamethason einer Behandlung mit Aprepitant, Palonosetron und Dexamethason bei der Prävention des Erbrechens signifikant überlegen. Allerdings legte der pU keine Multizyklusanalyse über die gesamte Studiendauer vor, weshalb die Daten zur Bewertung des Zusatznutzens als nicht ausreichend angesehen wurden. Für den Endpunkt Übelkeit waren im Dossier ebenfalls keine verwertbaren Daten vorhanden. Hinsichtlich der unerwünschten Wirkung Diarrhö konnte zwar ein Unterschied zugunsten von Netupitant/Palonosetron nachgewiesen werden. Dieser hätte jedoch nur dann für einen Zusatznutzen gesprochen, wenn zusätzlich eine Nicht-Unterlegenheit bezüglich der Wirksamkeit nachgewiesen worden wäre. Daher ist auch in diesem Anwendungsgebiet ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Die Therapiekosten für Netupitant/Palonosetron plus Dexamethason betragen pro Zyklus bei mäßig emetogener Chemotherapie 179,97 € und bei stark emetogener 187,96 €. Im Vergleich dazu betragen die Kosten für eine Zweifachkombination aus Serotonin-Rezeptorantagonist und Dexamethason pro Zyklus 35,43 € - 192,50 € und für eine Dreifachkombination aus Serotonin-Rezeptorantagonist, Neurokinin-1-Rezeptorantagonist und Dexamethason 113,37 € - 197,78 €.

¹ www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/185/#tab/beschluesse

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 04.02.2016 zur Nutzenbewertung von Netupitant/Palonosetron zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei erwachsenen Patienten, die wegen einer Krebserkrankung eine Chemotherapie erhalten, zu folgenden Ergebnissen:

- Bei mäßig emetogener Chemotherapie ist gegenüber der Therapie mit einem Serotonin-Rezeptorantagonisten plus Dexamethason ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- Bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis ist gegenüber der Therapie mit einem Serotonin-Rezeptorantagonisten plus Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten plus Dexamethason ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Ticagrelor (neues Anwendungsgebiet)

Seit Ende 2010 ist der Thrombozytenaggregationshemmer Ticagrelor (Brilique®) in Kombination mit ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Erwachsenen mit einem akuten Koronarsyndrom zugelassen, seit Februar 2016 zusätzlich auch bei Erwachsenen mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses. Für Patienten mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte wird eine Dosierung von zweimal täglich 60 mg empfohlen, zusätzlich zur ASS-Erhaltungsdosis von einmal täglich 75 - 150 mg.

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Ticagrelor gehört zur Gruppe der P2Y₁₂-Inhibitoren. Es bindet reversibel an den Adenosinrezeptor P2Y₁₂ auf den Thrombozyten, wodurch die ADP-vermittelte Thrombozytenaktivierung und -aggregation verhindert wird.

In seiner ersten Nutzenbewertung im Dezember 2011 für die Indikation Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Erwachsenen mit akutem Koronarsyndrom sah der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für alle anderen Patientengruppen galt ein Zusatznutzen als nicht belegt¹.

Der G-BA veröffentlichte im September 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Ticagrelor in Kombination mit ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte². Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde eine ASS-Monotherapie festgelegt. Der Hersteller legte Daten aus der PEGASUS-TIMI 54 - Studie vor, einer randomisierten, doppelblinden Studie mit über 21.000 Teilnehmern. Diese hatten einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (1 bis 3 Jahre zurückliegend) und erfüllten mindestens eine der folgenden Bedingungen: Alter ≥ 65 Jahre, Diabetes mellitus, 2. Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, der mehr als ein Jahr zurückliegt, Mehrgefäß-KHK oder chronische nicht terminale Nierenfunktionsstörung. Alle Patienten erhielten eine Basistherapie mit 75 bis 150 mg ASS/Tag und wurden zu gleichen Teilen in drei Behandlungsarme aufgeteilt: Ticagrelor 90 mg, Ticagrelor 60 mg sowie Placebo. Da sich die Nutzenbewertung nur auf Ticagrelor in der Dosierung 60 mg bezieht, wurde für die Beurteilung auch nur dieser Studienarm gegen den Placeboarm betrachtet.

In der Ticagrelor-Gruppe verringerte sich die Gesamtmortalität signifikant, primär bedingt durch eine Abnahme der kardiovaskulären Mortalität. Außerdem zeigten sich Vorteile bei der Morbidität, die als kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall betrachtet wurde. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben. Nachteilig war eine Zunahme an schweren sowie klinisch-relevanten nicht schweren Blutungen im Vergleich zur Monotherapie mit ASS. Zudem kam es unter der Einnahme von Ticagrelor signifikant häufiger zu Dyspnoe und einem Abbruch der Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse. In der Gesamtbewertung überwiegen jedoch die positiven Effekte, insbesondere hinsichtlich der Gesamtmortalität, gegenüber den negativen. Daher sah der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Die Jahrestherapiekosten für eine Therapie mit Ticagrelor 60 mg + ASS betragen 922,11 - 932,33 €, für die zVT mit ASS

¹ <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/18/#tab/beschluesse>

² <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/225/#tab/beschluesse>

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 15. September 2016 zur Nutzenbewertung von Ticagrelor (neues Anwendungsgebiet) zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte zu folgendem Ergebnis:

Gegenüber einer Monotherapie mit ASS ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Brivaracetam (Briviact®) ist seit Januar 2016 zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie zugelassen. Es sind Tropfen, Injektionslösungen und Tabletten im Handel. Die erforderliche Dosis wird auftitriert und zweimal pro Tag eingenommen bzw. intravenös verabreicht.

Der Wirkstoff gehört wie Levetiracetam zur Gruppe der Racetame, die an das synaptische Vesikelprotein 2A (SV2A) binden. Die genaue Funktion von SV2A ist bislang nicht bekannt. Man nimmt an, dass es die Ausschüttung von Neurotransmittern in den synaptischen Spalt reguliert. Die antikonvulsive Wirkung der Racetame könnte daher mit einer verminderten Freisetzung von Neurotransmittern erklärt werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im August seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Brivaracetam.¹ Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie nach Wahl des Arztes – unter Berücksichtigung möglicher Unverträglichkeiten oder einer Pharmakoresistenz – mit folgenden Wirkstoffen festgelegt: Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Pregabalin, Topiramal, Valproinsäure oder Zonisamid.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte keine direkt vergleichende Studie von Brivaracetam mit der vom G-BA geforderten zVT vor. Stattdessen wurden 15 Studien für einen indirekten Vergleich mit Placebo als Brückenkompparator eingereicht, davon 6 mit Brivaracetam und 4 bzw. 5 mit Lacosamid und Eslicarbazepin. In die Bewertung konnte allerdings nur die Brivaracetam-Studie N01254 einbezogen werden, da in den anderen keine nach der Fachinformation vorgeschriebene Dosistitration vorgenommen wurde oder die Studiendauer zu kurz war. Als Vergleich wurden zwei placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde Lacosamid-Studien herangezogen.

Der G-BA kam jedoch zu dem Ergebnis, dass die vorgelegten Studien für einen indirekten Vergleich nicht geeignet waren, da in den Lacosamid-Studien keine patientenindividuelle Therapie erfolgte. Außerdem unterschieden sich die beiden indirekten Vergleichsarme hinsichtlich der Anzahl der Vortherapien. Die Ähnlichkeit der Studien wurde zusätzlich aufgrund der unterschiedlichen Dauer der Studienphasen (Titrations- und Erhaltungsphase) und der Schwere der Erkrankung der Studienteilnehmer angezweifelt. Die Patienten der Lacosamid-Studien waren im Mittel schwerer erkrankt als die Patienten der Brivaracetam-Studie. Der G-BA kam daher abschließend zu dem Ergebnis, dass **ein Zusatznutzen** von Brivaracetam aufgrund einer unzureichenden Datenlage **nicht belegt** ist.

Die Jahrestherapiekosten für Brivaracetam betragen 2.646,86 €. Die Kosten der zVT liegen je nach Wirkstoff und Dosierung zwischen 108,28 € für Lamotrigin und 3.515,07 € für Eslicarbazepin.

¹ www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/218/#tab/beschluesse



Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 04.08.2016 zur Nutzenbewertung von Brivaracetam als Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie zu folgendem Ergebnis:

Im Vergleich zu einer individuellen antiepileptischen Zusatztherapie mit Lacosamid ist **ein Zusatznutzen nicht belegt**.

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Secukinumab (neues Anwendungsgebiet)

Der Wirkstoff Secukinumab (Cosentyx®) ist seit Januar 2015 zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psororiasis bei erwachsenen Patienten zugelassen, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Ende November 2015 erfolgte eine Erweiterung der Zulassung auf die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS, Morbus Bechterew), die auf eine konventionelle Therapie nur unzureichend angesprochen haben. Außerdem kann Secukinumab seitdem auch für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA), entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat, angewendet werden, wenn eine vorhergehende DMARD-Therapie (disease-modifying anti-rheumatic drug) therapeutisch unzureichend gewesen ist.



Der monoklonale humane Antikörper Secukinumab richtet sich gegen das Zytokin Interleukin-17A und hemmt dadurch die Ausschüttung weiterer proinflammatorischer Zytokine, Chemokine und Mediatoren der Gewebeschädigung, welche bei der Pathogenese der Plaque-Psororiasis, PsA und der AS eine Schlüsselrolle spielen.

Secukinumab wird subkutan injiziert. In den ersten vier Wochen erfolgt die Injektion wöchentlich, danach monatlich. Die empfohlene Dosis beträgt sowohl in der Initial- als auch in der Erhaltungstherapie zwischen 150 mg und 300 mg je nach Art und Schwere der Erkrankung.

In seiner ersten Nutzenbewertung im November 2015 für die Indikation Plaque-Psororiasis sah der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für Secukinumab im Vergleich zur Therapie mit Ustekinumab einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten, die auf Standardtherapien (z.B. Phototherapie, Methotrexat) unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertrugen und mit einem Biologikum vorbehandelt worden waren. Für Patienten ohne Biologika-Vorbehandlung fand sich dagegen nur ein geringer Zusatznutzen. Für Patienten, bei denen auch eine Standardbehandlung hätte angewendet werden können, gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt.¹

Die Zulassungserweiterung auf die Indikationen PsA und AS machte nun eine erneute Nutzenbewertung durch den G-BA notwendig.²

a) Erwachsene Patienten mit PsA

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) legte der G-BA einen TNF- α -Inhibitor (Etanercept, Adalimumab, Infliximab oder Golimumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat, fest. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte jedoch keine vergleichenden Studien vor. Die beiden zulassungsbegründenden Studien waren nur Placebo-kontrolliert. Es fehlte demnach ein aktiver Komparator. Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten der FIXTURE-Studie waren für den Nachweis eines Zusatznutzens ebenfalls ungeeignet, da die Studie auf Patienten mit Plaque-Psororiasis ausgerichtet war. Das Vorliegen einer PsA wurde nur zusätzlich dokumentiert. **Ein Zusatznutzen gilt** deshalb aufgrund unzureichender Datenlage **als nicht belegt**.

b) Erwachsene Patienten mit AS

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) legte der G-BA einen TNF- α -Inhibitor (Etanercept, Adalimumab, Infliximab oder Golimumab) fest. Der pU legte keine geeigneten vergleichenden Studien vor. Die beiden zulassungsbegründenden Studien waren Placebo-kontrolliert. Es fehlte demnach ein aktiver Komparator. **Ein Zusatznutzen ist** deshalb **nicht belegt**.

Die Jahrestherapiekosten für die Therapie der PsA mit Secukinumab betragen 10.719,66-21.568,01 €. Die Kosten der zVT liegen je nach Wirkstoff zwischen 17.295,20 € (Etanercept) und 21.381,10 € (Adalimumab). Die Jahrestherapiekosten für die Therapie der AS mit Secukinumab betragen 10.719,66 €, für die zVT je nach Wirkstoff zwischen 17.295,20 € (Etanercept) und 23.349,13 € (Infliximab).

¹www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/174/#tab/beschluesse ²www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/208/#tab/beschluesse

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 02. Juni 2016 zur Nutzenbewertung von Secukinumab (neues Anwendungsgebiet) zu folgenden Ergebnissen: Behandlung von erwachsenen Patienten mit

a) Psoriasis-Arthritis (PsA)

Im Vergleich zu einem TNF- α -Inhibitor ggf. in Kombination mit Methotrexat ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

b) Ankylosierender Spondylitis (AS, Morbus Bechterew)

Im Vergleich zu einem TNF- α -Inhibitor ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Cobimetinib (Cotellic®) ist seit November 2015 in Kombination mit Vemurafenib zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen.

Bei Melanomen und anderen Krebsarten ist der MAP¹-Kinase-Signaltransduktionsweg häufig durch mutierte BRAF-Formen überaktiviert, welche unter anderem MEK²-Kinasen aktivieren und so zu einem Wachstum der Tumorzelle führen. Cobimetinib inhibiert MEK1 und MEK2 und blockiert als Folge die durch diesen Signalweg induzierte Zellproliferation. Bei Vemurafenib handelt es sich um einen Inhibitor der mutierten BRAF-Kinase. Die Kombination von Cobimetinib und Vemurafenib ermöglicht also das gleichzeitige Angreifen an mutierten BRAF-V600-Proteinen und MEK-Proteinen, was zu einer dualen und somit stärkeren Hemmung der intrazellulären Signalwege führt.

Cobimetinib wird in einem Zyklus von 28 Tagen eingenommen. An 21 Tagen wird zunächst eine tägliche Dosis von 60 mg angewendet. Danach folgt eine 7-tägige Behandlungspause. Nach diesem ersten Zyklus kann ein weiterer Zyklus in gleicher Weise begonnen werden. Solange ein klinischer Nutzen besteht und der Patient die Behandlung verträgt, soll sie fortgesetzt werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im Juni 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib für die Behandlung des Melanoms.³ Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde eine Vemurafenib-Monotherapie festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte Daten aus der coBRIM-Studie vor. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens. Dieses lag im vierten Datenschnitt bei 22,3 Monaten gegenüber 17,4 Monaten in der Kontrollgruppe. Auch hinsichtlich des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben war die Kombinationstherapie einer Monotherapie mit Vemurafenib überlegen.

Bei der tumorbedingten Symptomatik zeigte sich ebenso ein Vorteil zugunsten der Cobimetinib-Vemurafenib-Kombination für Schmerzen, Schlaflosigkeit und Fatigue, aber ein Nachteil für den Endpunkt Diarrhoe.

Bei den Nebenwirkungen traten sowohl positive als auch negative Effekte auf. Schwere UE⁴, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Diarrhoe, Erbrechen sowie seröse Retinopathie/Netzhautablösung traten unter einer Kombination aus Cobimetinib und Vemurafenib häufiger auf als unter Vemurafenib allein. Der G-BA wertete aber insgesamt die beobachteten negativen Effekte als „kontrollier- und behandelbar“. Für die Cobimetinib-Vemurafenib-Kombination spricht insbesondere die deutlich geringere Anzahl an „gutartigen, bösartigen und unspezifischen Neubildungen“. In der Gesamtschau sieht der G-BA daher einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Die Jahrestherapiekosten betragen für die Kombinationstherapie 180.952,49 €, für die Vemurafenib-Monotherapie 93.108,37 €.

¹ mitogen-activated protein

² Synonym für mitogen-activated protein kinase

³ www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/205/#tab/beschluesse

⁴ Unerwünschte Wirkungen, CTCAE-Grad ≥3, common terminology criteria for adverse events



Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 02. Juni 2016 zur Nutzenbewertung von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit einer BRAF-V600-Mutation zu folgendem Ergebnis: Im Vergleich mit Vemurafenib allein gibt es für die Kombination mit Cobimetinib einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Acclidiniumbromid (erneute Nutzenbewertung)

Acclidiniumbromid (Eklira®, Bretaris® Genuair®) ist zugelassen für die symptomlindernde bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). Der enthaltene Wirkstoff Acclidiniumbromid ist ein kompetitiver, selektiver Muskarin-Rezeptor-Antagonist (Anticholinergikum) mit einer langen Bindungsdauer an M3-Rezeptoren, über welche die Kontraktion der glatten Atemwegsmuskulatur geregelt wird. Acclidiniumbromid wirkt in den Lungen lokal bronchodilatierend. Als Dosierung wird eine zweimalige Inhalation von 322 µg Acclidinium pro Tag empfohlen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im April 2016 eine erneute Nutzenbewertung für Acclidiniumbromid, die der pharmazeutische Unternehmer (pU) beantragt hatte.¹ In seiner ersten Nutzenbewertung vom 21.03.2013² sah der G-BA wegen nicht ausreichender Studiendaten einen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) als nicht belegt an.

Bei der Wahl der zVT wurde das aus COPD-Leitlinien bekannte vierstufige Therapie-Schema berücksichtigt.³

Der G-BA bewertete den Zusatznutzen für zwei Patientengruppen:

1. Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV1^4 < 80\%$ Soll). Diese Population enthält Patienten mit COPD-Schweregrad II (keine Einschränkung hinsichtlich der Anzahl an Exazerbationen) und Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr. zVT: Behandlung mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika oder langwirksamen Anticholinergika oder die Kombination beider Wirkstoffklassen.

2. Patienten mit darüberhinausgehenden Schweregraden ($30\% \leq FEV1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV1 < 30\%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr. zVT: Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen und zusätzlich inhalative Corticosteroide (ICS).

Der pU legte die beiden fünfarmigen Studien ACLIFORM und AUGMENT vor, wobei für die Nutzenbewertung jeweils nur die beiden Studienarme relevant waren, in denen mit Acclidiniumbromid bzw. der zVT Formoterol behandelt wurde.

1. Patientengruppe 1: Hinsichtlich der Mortalität war der Unterschied zwischen beiden Studienarmen nicht signifikant. Auch die Endpunkte „allgemeiner Gesundheitszustand“ und „Nebenwirkungen“ erreichten kein Signifikanzniveau. Für die Subpopulation der Patienten mit einem COPD-Schweregrad III ergab die gepoolte Auswertung hinsichtlich Exazerbationen allerdings einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Acclidiniumbromid. Deshalb ergibt sich für diese Patientengruppe ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Für Patienten mit einem COPD-Schweregrad II ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**. Für Patienten mit Schweregrad IV wurden keine Daten vorgelegt, deshalb gilt ein **Zusatznutzen als nicht belegt**.

Der G-BA kritisiert in diesem Zusammenhang die Heterogenität der Ergebnisse beider Studien, die eine zuvor geplante metaanalytische Auswertung nur teilweise ermöglichte. Auch wurde die Studiendauer von 24 Wochen als zu kurz eingeschätzt. Die EMA fordert in ihrer Leitlinie zur Untersuchung chronisch pulmonaler Erkrankungen eine Erhebung für mindestens ein Jahr.⁵

2. Patientengruppe 2: Für Patienten mit zwei und mehr Exazerbationen pro Jahr, die laut Leitlinie zusätzlich mit ICS behandelt werden sollten, wurden die erforderlichen Nachweise nicht vorgelegt. Deshalb gilt hier im Vergleich zur zVT der **Zusatznutzen als nicht belegt**. Die Jahrestherapiekosten betragen für Acclidiniumbromid 498,87 €. Die entsprechenden Kosten für eine Behandlung mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika liegen zwischen 259,88 € und 540,52 €, Tiotropium kostet jährlich 659,32 €.

¹www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/198/#tab/beschluesse

²www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/41/#tab/beschluesse

³www.leitlinien.de/nvl/copd (Gültigkeit abgelaufen, Leitlinie in Überprüfung)

⁴FEV1: expiratorische Einsekundenkapazität

⁵www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000426.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf6



Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 07.04.2016 zur erneuten Nutzenbewertung von Acclidiniumbromid zur Behandlung der COPD zu folgenden Ergebnissen:

1. Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV1 < 80\%$ Soll) – Vergleich mit Formoterol:
 - o Patienten mit Schweregrad II ($50\% \leq FEV1 < 80\%$ Soll): Ein **Zusatznutzen** ist **nicht belegt**.
 - o Patienten mit Schweregrad III ($30\% \leq FEV1 < 50\%$ Soll) und < 2 Exazerbationen pro Jahr: **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
 - o Patienten mit Schweregrad IV ($FEV1 < 30\%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) und < 2 Exazerbationen pro Jahr: Ein **Zusatznutzen** gilt als **nicht belegt**.
2. Bei darüberhinausgehenden Schweregraden ($30\% \leq FEV1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV1 < 30\%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr: Ein **Zusatznutzen** gilt als **nicht belegt**.

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Sacubitril/Valsartan

Die Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan (Entresto®) erhielt im November 2015 die EU-Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten, bei denen eine symptomatische chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)¹ vorliegt.

Der Wirkstoffkomplex aus Valsartan und Sacubitril vereinigt zwei Wirkprinzipien: die Blockade des AT1-Rezeptors durch Valsartan und die Hemmung des Enzyms Nephilysin, das für den Abbau vasodilatierender Enzyme wie z. B. ANP² oder BNP³ verantwortlich ist, durch Sacubitril.

Sacubitril/Valsartan wird in einer Dosis von 49 mg/51 mg zweimal täglich eingenommen. Nach zwei bis vier Wochen sollte die Dosis auf 97 mg/103 mg zweimal täglich erhöht werden, sofern der Patient dies verträgt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im Juni 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan für die Behandlung von Patienten mit einer HFrEF⁴. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurden ein ACE-Hemmer und, sofern indiziert, ein Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus festgelegt. Eine leitliniengerechte Behandlung der Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome (z. B. kardiale Ödeme) wurde vorausgesetzt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte Daten aus der PARADIGM-HF-Studie vor. In diese Studie waren insgesamt 8.442 Patienten eingeschlossen, die entweder Sacubitril/Valsartan oder den ACE-Hemmer Enalapril jeweils in Kombination mit einem Betablocker und ggf. einem Aldosteron-Antagonisten erhielten. Die Studie wurde aufgrund des frühen Überlegenheitsnachweises des Wirkstoffkomplexes Sacubitril/Valsartan vorzeitig beendet.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sacubitril/Valsartan. Dieser Vorteil war im Wesentlichen durch eine Reduktion kardiovaskulärer Todesfälle bedingt. Nicht-kardiovaskuläre Todesfälle waren in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig. Allerdings zeigte sich dieser Vorteil nur für Patienten, die bei Studienbeginn keine Diabetes-mellitus-Diagnose hatten. Für Patienten mit diagnostiziertem Diabetes mellitus war das Ergebnis nicht signifikant. Da diese Erkrankung eine relevante Komorbidität der Herzinsuffizienz ist, wurde die Bewertung des Zusatznutzens separat für beide Gruppen vorgenommen. Daher ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität ein beträchtlicher Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril für Patienten ohne Diabetes mellitus. Für Patienten mit Diabetes mellitus ist ein Zusatznutzen bezüglich der Gesamtmortalität nicht belegt. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zeigte sich ein geringer Vorteil von Sacubitril/Valsartan gegenüber der Vergleichstherapie. Bei den Endpunkten Myokardinfarkt, Schlaganfall und terminale Niereninsuffizienz lagen keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Das Studiendesign sah für die Patienten eine Run-in-Phase vor: Zunächst erhielten die Patienten zweimal täglich 10 mg Enalapril. Sofern sie dies vertrugen, bekamen sie zweimal täglich 49 mg/51 mg Sacubitril/Valsartan. Dies wurde im weiteren Verlauf auf zweimal täglich 97 mg/103 mg gesteigert. In die eigentliche Studie wurden dann nur die Patienten aufgenommen, die diese Therapie vertrugen und nicht abgebrochen hatten. Deshalb konnte der G-BA den Zusatznutzen hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen nicht abschließend beurteilen. Orthostasesyndrom, orthostatischer Schwindel und Stürze traten in der Sacubitril/Valsartan-Gruppe jedoch signifikant häufiger auf. Daher ergab sich für den Endpunkt Hypotonie ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril, der jedoch nicht quantifizierbar war.

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich für den Wirkstoffkomplex aus Sacubitril und Valsartan ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten ohne Diabetes mellitus und für Patienten mit Diabetes mellitus ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**. Die Jahrestherapiekosten betragen für Sacubitril/Valsartan 2.431,91 €, für die Vergleichstherapie mit einem ACE-Hemmer 48,36 - 137,31 €. Dazu kommen in beiden Fällen ggf. noch die Kosten für einen Betablocker in Höhe von 49,82 - 169,66 €.

¹ heart failure with reduced ejection fraction

² atrial natriuretic peptide

³ brain natriuretic peptide

⁴ www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/213/#tab/beschluesse



Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 16. Juni 2016 zur Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zu folgendem Ergebnis: Im Vergleich mit dem ACE-Hemmer Enalapril in Kombination mit einem Betablocker ergibt sich

- für Patienten ohne Diabetes mellitus ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** und
- für Patienten mit Diabetes mellitus ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Fingolimod (neues Anwendungsgebiet)

Der Wirkstoff Fingolimod (Gilenya®) ist seit März 2011 für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von Erwachsenen mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS¹) für zwei Patientengruppen zugelassen: als Zweitlinientherapie nach erfolgloser Vorbehandlung mit anderen MS-Therapeutika und als Erstlinientherapie bei Patienten mit rasch fortschreitender schwer verlaufender RRMS. Bei dem in Kapselform verfügbaren Arzneimittel handelt es sich um einen Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator, der die Infiltration pathogener Lymphozyten in das Zentralnervensystem reduziert und somit der Zerstörung der Myelinscheiden entgegenwirkt.

Bereits 2012 bewertete der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Zusatznutzen von Fingolimod². Weil damals aber nicht alle relevanten Auswertungen vorlagen und eine Nutzenbewertung nicht abschließend möglich war, erfolgte im Oktober 2015 erneut eine Bewertung auf Basis der damaligen Zulassung (Anwendung von Fingolimod bei Patienten, die bereits mit Beta-Interferon (INF- β) vorbehandelt worden sind³). Für Patienten mit hochaktiver RRMS und weniger als einem Jahr Behandlung mit INF- β wurde damals ein beträchtlicher, für Patienten mit rasch fortschreitender RRMS (zwei oder mehr Schübe/Jahr mit Behinderungsprogression) ein geringer Zusatznutzen festgestellt. Für die zwischenzeitlich erfolgte Zulassungserweiterung auf Patienten, die eine andere krankheitsmodifizierende Vorbehandlung als INF- β erhalten haben, ist bereits eine separate Nutzenbewertung erfolgt (Dezember 2014). Für die Anwendung bei dieser Patientengruppe konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden⁴.

Im Oktober 2015 wandelte der pharmazeutische Unternehmer (pU) eines der beiden Anwendungsgebiete dahingehend um, dass die Diagnosekriterien für eine hohe Krankheitsaktivität und die Mindestdauer der Vorbehandlung von einem Jahr aufgehoben wurden. Danach soll Fingolimod als krankheitsmodifizierende Monotherapie bei der RRMS bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten anzuwenden sein:

- 1) Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz der Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Für diesen veränderten Anwendungsbereich wurde eine erneute Nutzenbewertung notwendig.
- 2) Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose. Diese Patientengruppe war nicht Gegenstand der Bewertung durch den G-BA.

Für Patienten, die bisher keinen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie erhalten haben, ist Fingolimod aufgrund der Änderung des Anwendungsgebiets nicht mehr zugelassen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) legte der G-BA folgendes Vorgehen fest:

- a) Bei Patienten, für die in einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe eine Umstellung in Abhängigkeit von der Vortherapie oder ggf. eine Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie in Frage kommt, wird Glatirameracetat oder IFN- β 1a oder 1b je nach Art der Vortherapie als Vergleichstherapie bestimmt.
- b) Bei Patienten, für die in einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, ein Wechsel auf eine Eskalationstherapie die Therapieform ist, wird eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Zulassung als Vergleichstherapie festgelegt.

Für die Bewertung wurde die TRANSFORMS-Studie herangezogen. Die ausgewertete Teilpopulation (insgesamt 42 Patienten) war mit derjenigen identisch, die vom pU bereits für den Beschluss vom Dezember 2014 vorgelegt wurde. Es handelt sich dabei um Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β erhalten hatten. Deshalb erhielten die Patienten der Vergleichsgruppe IFN- β 1a. Patienten, die als Vortherapie IFN- β erhalten hatten, waren nicht in die Studie eingeschlossen. Sowohl hinsichtlich des Nutzens, hier wurden die Mortalität, Krankheitsschübe und die Behinderungsprogression betrachtet, als auch hinsichtlich des Schadens konnte kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt werden. **Ein Zusatznutzen ist somit für Patientengruppen a) nicht belegt.**



Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Fingolimod (neues Anwendungsgebiet)

Auch für Patientengruppe b) ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**. Der Beschluss enthält allerdings nur Studienergebnisse für die Patientenpopulation a). Die tragenden Gründe zum Beschluss fehlen auf der Homepage des G-BA. Deshalb ist nur schwer nachvollziehbar, warum auch für Patientenpopulation b) kein Zusatznutzen gefunden wurde.

Schwer nachvollziehbar ist in diesem Zusammenhang weiterhin, dass für eine Untergruppe der Population a) (Teilpopulation der TRANSFORMS-Studie, Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf eine Therapie angesprochen haben, für die in einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe eine Fortführung der Vortherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie in Frage kommt) die Studienergebnisse der Nutzenbewertung vom Oktober 2015 aufgeführt sind. Bei dieser Population handelt es sich um Patienten, deren Vortherapie weniger als ein Jahr dauerte und unvollständig war. Diese Patientengruppe hatte das IQWiG in seinem jetzigen Gutachten aber ausgeschlossen. Zwischen dem pU, dem IQWiG und dem G-BA scheint Uneinigkeit über die Dauer einer „vollständigen und angemessenen“ Vortherapie zu herrschen. Der pU ist der Meinung, dass eine Vortherapie auch dann als vollständig angesehen werden kann, wenn sie weniger als ein Jahr gedauert hat. Das IQWiG widerspricht dem und schloss folglich die Patienten in seiner Bewertung aus, deren Vortherapie kürzer als ein Jahr war⁵.

Die Jahrestherapiekosten betragen für Fingolimod 22.575,92 €, für Glatirameracetat 17.425,55 €, für IFN-β 1a 20.104,37 € und für IFN-β 1b 15.972,72 €.

¹relapsing-remitting multiple sclerosis

²www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/15/#tab/beschluesse

³www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/165/#tab/beschluesse

⁴www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/123/#tab/beschluesse

⁵<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/202/#tab/stellungnahmeverfahren>



Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 19.05.2016 zur Nutzenbewertung von Fingolimod (Gilenya®) zu folgenden Ergebnissen:

- Für Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen und für die eine Umstellung, Fortführung oder Anpassung der vorangegangenen Therapie in Frage kommt, ist gegenüber Interferon-beta 1a ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- Für Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen und für die ein Wechsel auf eine Eskalationstherapie die Therapieform ist, ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Ibrutinib

Ibrutinib (Imbruvica®) ist seit dem 21. Oktober 2014 zugelassen. Die derzeitigen Anwendungsgebiete umfassen

I. die rezidivierende oder refraktäre chronische lymphatische Leukämie (CLL) für Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben oder zur Erstlinientherapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind,

II. das rezidivierende oder refraktäre Mantelzell-Lymphom (MCL) und

III. den Morbus Waldenström für Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie, wenn eine Chemo-Immuntherapie nicht indiziert ist. Für dieses Anwendungsgebiet besteht die Zulassung seit Juli 2015.

Ibrutinib hemmt die Bruton-Tyrosinkinase (BTK), welche bei der Signaltransduktion B-Zell-vermittelter Reaktionen im menschlichen Organismus eine zentrale Rolle spielt. Durch die Inhibition von BTK wird die unkontrollierte Vermehrung der B-Lymphozyten behindert. Von diesem Mechanismus ausgehend leiten sich die klinischen Einsatzgebiete ab, in deren Mittelpunkt maligne B-Zell-Erkrankungen stehen.¹

Ibrutinib wird einmal täglich, möglichst immer zum gleichen Zeitpunkt, eingenommen und je nach Indikationsgebiet dosiert: MCL 560 mg, CLL sowie Morbus Waldenström 420 mg. Beim Auftreten von schweren Nebenwirkungen wird die Dosis je nach Dauer und Schweregrad sukzessive reduziert. Falls diese Toxizitäten trotz der Intervention weiter bestehen, muss Ibrutinib abgesetzt werden.

Die Zulassung des Wirkstoffes Ibrutinib erfolgte als Orphan Drug (EG) Nr. 141/2000. Da jedoch im Oktober 2015 die Umsatzgrenze von 50 Millionen € überschritten wurde, wurde eine erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V erforderlich. Am 21.07.2016 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den betreffenden Beschluss.²

Anwendungsgebiet I

1a) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist

In der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Studie CLL3001 wurde Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab mit der alleinigen Kombination aus Bendamustin und Rituximab bei vorbehandelten Patienten mit CLL verglichen. Die Daten konnten jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da Ibrutinib bislang nicht in Kombination mit einer Chemo-Immuntherapie zugelassen ist.

Auch der darüber hinaus vorgelegte indirekte Vergleich zwischen der Placebo-Gruppe der Studie CLL3001 mit dem Ibrutinib-Arm der Studie PCYC-1112-CA konnte nicht überzeugen. Die Unterschiede im Studiendesign waren zu groß und die Vergleichbarkeit der betrachteten Teilpopulationen war nicht gegeben.

Des Weiteren wurde ein adjustierter indirekter Vergleich vorgestellt. Dieser stellte den Interventionsarm der Studie PCYC-1112-CA dem Vergleichsarm der Studie OMB114212 gegenüber. Letztere untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie mit Ofatumumab im Vergleich zu „Physician's choice“. Diese Analyse wurde ebenfalls abgelehnt, da keine zeitadjustierte Auswertung vorgenommen wurde, um die unterschiedlichen Behandlungsspannen (PCYC-1112-CA 24 Wochen; OMB114212 48 Wochen) statistisch einzubeziehen. Insgesamt konnte ein **Zusatznutzen** aufgrund mangelnder Datenlage **nicht belegt** werden.

Die Jahrestherapiekosten für die Behandlung mit Ibrutinib betragen 84.385,35 €, für die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zwischen 22.703,93 und 28.402,67 €.

1b) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

Die o.g. Studie PCYC-1112-CA wurde trotz eingeschränkter Aussagekraft berücksichtigt (Verzerrungspotential durch Überlappung beider Teilpopulationen; Cross-Over einer relevanten Patientenzahl des Kontrollarms; Komparator Ofatumumab bildet keine zVT): So zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens in der Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten sowie auch in der Gesamtpopulation für Ibrutinib. Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials der Studie konnten zur Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen keine Aussagen getroffen werden. Insgesamt ging der G-BA davon aus, dass potentielle Nachteile von Ibrutinib bei der Symptomatik, der Lebensqualität und den Nebenwirkungen den statistisch signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben egalalisieren. Daher ergab sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**.



Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Ibrutinib

Die Jahrestherapiekosten für die zVT mit Idelalisib und Rituximab betragen 85.444,87 €, für Ibrutinib 84.385,35 €.

2) Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet sind

Die vom pU vorgelegten Daten bezogen sich auf eine Teilpopulation der o.g. Studie PICY-1112-CA und betrachteten die Patienten mit 17p-Deletion. Jedoch wurden keine Patienten in der Erstlinientherapie untersucht, was die Evidenz bezüglich der Fragestellung erheblich mindert. Da sich signifikante Unterschiede bezüglich Ansprechrate sowie progressionsfreien Überlebens zeigten, sah der G-BA hier einen **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Anwendungsgebiet II

Ibrutinib wurde in der randomisierten offenen Phase II Studie MCL3001 mit Temsirolimus verglichen. Da die Vergleichssubstanz nicht für alle Patienten im Anwendungsgebiet die patientenindividuell am besten geeignete Therapieoption darstellte, konnte der G-BA nur den Nutzen für diese Teilpopulation bewerten. Ibrutinib verlängerte das progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant gegenüber Temsirolimus: Median 14,6 Monate vs. 6,2 Monate. Außerdem war Ibrutinib Temsirolimus hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des Auftretens schwerwiegender Nebenwirkungen signifikant überlegen. Daher ergab sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten, für die Temsirolimus die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt, sowie **kein belegbarer Zusatznutzen** für Patienten, für die Temsirolimus nicht die geeignete Therapieoption darstellt.

Die Jahrestherapiekosten für Ibrutinib betragen in der Indikation MCL 112.513,81 € und für Temsirolimus 178.451,90 €.

Anwendungsgebiet III

Der pU legte eine Analyse vor, die auf der retrospektiven Auswertung von Krankenakten basierte. Aufgrund von Unsicherheiten in den Ergebnissen sowie der limitierten epidemiologischen Datengrundlage ließen sich hieraus allerdings keine präzisen Angaben ableiten. Folglich wurde **kein belegbarer Zusatznutzen** festgestellt.

Die Jahrestherapiekosten für Ibrutinib betragen in der Indikation Morbus Waldenström 84.385,35 €, für die zVT mit Chlorambucil 1.952,31 € und für die zVT mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab 14.721,23 €.

¹ EPAR Ibrutinib EMEA/H/C/003791/0000

² www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/215/#tab/beschluesse

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 21.07.2016 zur Nutzenbewertung von Ibrutinib (Imbruvica®) zu folgenden Ergebnissen:

- Für das Anwendungsgebiet I CLL konnte für Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt war, **kein Zusatznutzen** belegt werden. Für Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, wurde ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** im Vergleich zu Ofatumumab plus Best-Supportive-Care (BSC) festgestellt. Gleiches ergab sich auch für Patienten mit 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet sind.
- Für das Anwendungsgebiet II Mantelzell-Lymphom konnte für die Teilpopulation von Patienten, für die Temsirolimus eine Behandlungsoption darstellt, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** im Vergleich zu Temsirolimus gefunden werden. Für die übrigen Patienten konnte kein Zusatznutzen belegt werden.
- Für das Anwendungsgebiet III Morbus Waldenström konnte **kein belegbarer Zusatznutzen** festgestellt werden.

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Ibrutinib (CLL)

Ibrutinib (Imbruvica®) ist seit dem 21. Oktober 2014 zugelassen. Eine neue Indikation besteht in der Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die bisher keine Therapie erhalten haben.

Ibrutinib hemmt die Bruton-Tyrosinkinase (BTK), welche bei der Signaltransduktion B-Zell-vermittelter Reaktionen im menschlichen Organismus eine zentrale Rolle spielt. Durch die Inhibition von BTK wird die unkontrollierte Vermehrung der B-Lymphozyten behindert. Von diesem Mechanismus ausgehend leiten sich die klinischen Einsatzgebiete ab, in deren Mittelpunkt maligne B-Zell-Erkrankungen stehen.¹

Ibrutinib wird einmal täglich, möglichst immer zum gleichen Zeitpunkt, eingenommen. Die übliche Dosierung beträgt 420 mg (drei Kapseln). Beim Auftreten von schweren Nebenwirkungen wird die Dosis je nach Dauer und Schweregrad sukzessive reduziert. Falls diese Toxizitäten trotz der Intervention weiter bestehen, muss Ibrutinib abgesetzt werden.

Die Zulassung des Wirkstoffes Ibrutinib erfolgte als Orphan Drug (EG) Nr. 141/2000. Da jedoch die Umsatzgrenze von 50 Millionen € überschritten war, wurde eine erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V erforderlich. Am 15.12.2016 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den betreffenden Beschluss.² Anhand der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) sowie des Mutationsstatus des Tumors ergibt sich folgende Einteilung für die Zielpopulation:

- Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie mit einer Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt (a): Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde eine Therapie mit FCR festgelegt.
- Patienten, bei denen eine Behandlung mit FCR nicht möglich ist: Hier wurde die Anwendung einer Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus (b) als zVT festgelegt.
- Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen: Hier gilt eine individuell unterstützende Behandlung (BSC)³ als zVT (c).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegte Studie RESONATE-2 erfasst nicht die genannte Zielpopulation (a). Somit liegen keine geeigneten Daten zur Beurteilung eines Zusatznutzens vor. Daher ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Für die Patientenpopulation (b) reichte der pU die Studien RESONATE-2, CLL-11 und COMPLIMENT-1 im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleichs ein. Dabei dient der Wirkstoff Chlorambucil als Brückenkomparator. Der G-BA bezweifelt die Eignung der vorgelegten Daten für ein entsprechendes Verfahren. Unterschiede bei Patientencharakteristika, Dosierregimen von Chlorambucil sowie der Rekrutierung der Zielpopulation ermöglichen keinen Vergleich. Infolge der unzureichenden Datenlage ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Für die genannte Teilpopulation (c) reichte der pU die Ergebnisse der Studie RESONATE-2 ein. Der G-BA sieht die Daten als nicht geeignet an, um einen Zusatznutzen nachzuweisen. Das Studiendesign schließt Patienten, für die eine Chemotherapie eine Behandlungsalternative darstellt, nicht eindeutig aus. Darüber hinaus repräsentiert die Behandlung mit Chlorambucil nicht die genannte zVT. Folglich gilt ein **Zusatznutzen als nicht belegt**.

Die Jahrestherapiekosten für eine Therapie mit Ibrutinib betragen 84.385,35 €. Für die Kombination FCR ergeben sich Kosten von 24.740,59 €. Die Kosten für eine Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes sowie eine BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

¹ Fachinformation Imbruvica®

² <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/244/#tab/beschluesse>

³ BSC engl. *Best Supportive Care*

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 15.12.2016 zur Nutzenbewertung von Ibrutinib (Imbruvica®) zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die bisher keine Therapie erhalten haben, zu folgenden Ergebnissen:

- Für Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie infrage kommt, ist ein **Zusatznutzen** gegenüber der Kombination FCR **nicht belegt**.
- Für Patienten, bei denen eine Behandlung mit FCR nicht möglich ist, gilt ein **Zusatznutzen** gegenüber einer Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus als **nicht belegt**.
- Für Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen, gilt ein **Zusatznutzen** im Vergleich zu einer BSC als **nicht belegt**.

Seit 16.12.2015 liegt die Zulassung für den Wirkstoff Talimogen laherparepvec (kurz T-Vec, Imlygic®) vor. Die Indikation besteht in der Behandlung des nicht resezierbaren, lokal oder entfernt metastasierten Melanoms im Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung.

Das Präparat enthält attenuierte gentechnologisch veränderte Herpes-Viren. Es wurden zwei Veränderungen im Genom des HSV Typ 1 (Herpes Simplex Virus Typ 1) vorgenommen. Die Gene ICP34.5 und ICP47 wurden inaktiviert, sodass die Neurovirulenz um den Faktor 10.000 im Vergleich zur ursprünglichen Variante vermindert ist. Weiterhin wurde eine Sequenz eingefügt, die den Granulozyten-Makrophagen-Kolonien stimulierenden Faktor (GM-CSF) codiert. Nach erfolgter lokaler Injektion infiziert und zerstört das Virus die Tumorzellen, deren Lysis Tumor- sowie virale Antigene freisetzt. Dieser Mechanismus ergänzt die immunstimulierende Wirkung, die aus der Bildung von GM-CSF durch die infizierten Wirtszellen resultiert und so zu einer Aktivierung des Immunsystems gegen den Tumor führt. Für T-Vec ergibt sich damit ein duales Wirkprinzip mit lokaler sowie systemischer Komponente.

T-Vec wird direkt in die Tumore injiziert. Die Dosierung wird der Läsionsgröße angepasst, wobei für jede Behandlung ein Gesamtvolumen von 4 ml nicht überschritten werden soll. Zunächst werden neue Läsionen, die sich eventuell nach vorhergehenden Behandlungen gebildet haben, therapiert und weitere absteigend ihrer Ausmaße versorgt. Zur Erstbehandlung steht eine Formulierung mit geringerer Konzentration an Herpes-Viren zur Verfügung. Die Therapie sollte für mindestens sechs Monate fortgeführt werden, solange noch injizierbare Läsionen vorhanden sind. Bei einem Rezidiv ist die Wiederaufnahme der Behandlung möglich.¹

Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte am 15.12.2016 seinen Beschluss² zur Nutzenbewertung von T-Vec. Folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) wurden festgelegt:

- Für nicht vorbehandelte Erwachsene mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor (a): Vemurafenib alleine oder Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib oder Dabrafenib in Kombination mit Trametinib. Für nicht vorbehandelte Erwachsene mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor (b): Pembrolizumab oder Nivolumab.
- Für vorbehandelte Erwachsene (c) wurde eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie festgelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte die Zulassungsstudie OPTiM vor. Diese vergleicht T-Vec bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem, malignem Melanom im Stadium IIIB, IIIC und IV mit dem GM-CSF. Die vorgelegten Daten werden vom G-BA als ungeeignet betrachtet, um einen Zusatznutzen zu belegen, da die benannten Vergleichstherapien nicht berücksichtigt wurden. Außerdem eignet sich GM-CSF nicht als Komparator, da es für die vorliegende Indikation weder zugelassen ist noch dem Standard der Versorgung entspricht.

Auch ein deskriptiver Vergleich der OPTiM-Studie mit anderen Studien im Anwendungsgebiet war nicht geeignet, da sich die Auswahl der in die Vergleiche einbezogenen Patientenpopulationen hinsichtlich der Verteilung des Krankheitsstadiums oder des BRAF-Mutationsstatus maßgeblich unterscheidet. Daher wurde der **Zusatznutzen** abschließend als **nicht belegt** eingestuft.

¹ Fachinformation Imlygic®

² <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/243/#tab/beschluesse>

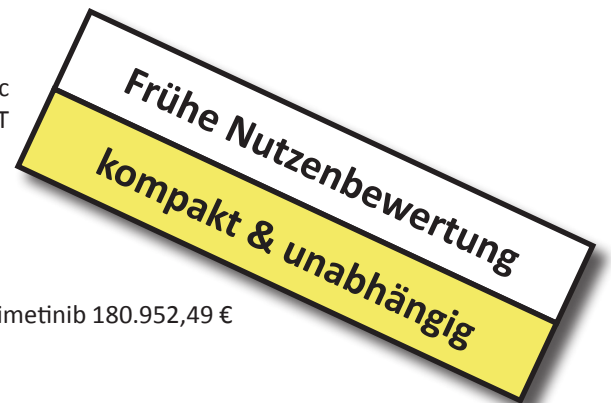


Die Jahrestherapiekosten für eine Behandlung mit Talimogen laherparepvec betragen zwischen 72.287,80 € und 289.151,20 €. Die im Rahmen der zVT kalkulierten Kosten betragen:

(a) für Vemurafenib: 93.108,37 €, für Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib 180.952,49 € und für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib 142.563,65 €

(b) für Pembrolizumab 134.450,96 € und für Nivolumab 98.823,92 €

(c) je nach individuell ausgewählter Therapie für beispielsweise Dacarbazin 3.940,07 € bis 6.186,30 € oder für Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib 180.952,49 €.



Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 15. Dezember 2016 zur Nutzenbewertung von Talimogen laherparepvec zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal oder entfernt metastasierten Melanoms im Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung zu folgendem Ergebnis:

- Für nicht vorbehandelte Erwachsene mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor gilt gegenüber einer Therapie mit Vemurafenib oder Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib oder Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ein **Zusatznutzen** als **nicht belegt**.
- Für nicht vorbehandelte Erwachsene mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor wurde in Vergleich zu einer Behandlung mit Pembrolizumab oder Nivolumab **kein Zusatznutzen** festgestellt.
- Gegenüber einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie bei vorbehandelten Patienten gilt ein **Zusatznutzen** als **nicht belegt**.

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Umeclidinium

Umeclidinium (Handelsname: Incruse®) ist zugelassen für die symptomlindernde, bronchodilatatorische Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). Der enthaltene Wirkstoff Umeclidinium ist ein kompetitiver, selektiver Muskarin-Rezeptor-Antagonist (Anticholinergikum) mit einer langen Bindungsdauer an M3-Rezeptoren (LAMA)¹, über welche die Kontraktion der glatten Atemwegsmuskulatur geregelt wird. Umeclidinium wirkt in den Lungen lokal bronchodilatierend. Als Dosierung wird eine einmal tägliche Inhalation von 55 µg empfohlen.

Der Wirkstoff erhielt im April 2014 die EU-Zulassung als Monopräparat.

Seit Mai 2014 ist der Wirkstoff auch in Kombination mit dem LABA² Vilanterol unter dem Handelsnamen Anoro® zugelassen. Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) kam im Januar 2015 zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen für das Kombinationspräparat nicht belegt ist³.

Der G-BA veröffentlichte im Juli 2016 den Beschluss zur Nutzenbewertung von Umeclidinium in der Monotherapie für zwei Patientengruppen⁴:

- Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ab einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV1 < 80\%$ Soll)
- Patienten mit COPD mit darüberhinausgehenden Schweregraden ($30\% \leq FEV1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV1 < 30\%$ oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr

Bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde das aus COPD-Leitlinien bekannte vierstufige Therapie-Schema berücksichtigt. Ab Stufe II ist danach eine Behandlung mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) oder LAMA oder die Kombination beider Wirkstoffklassen vorgesehen, ab Stufe III bei wiederholten Exazerbationen (zwei oder mehr pro Jahr) auch der Einsatz inhalativer Corticosteroide (ICS).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte die doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie 201316 vor, in der Umeclidinium mit Tiotropium (jeweils plus Placebo) verglichen wurde. Als Notfallmedikation war die Anwendung von Salbutamol erlaubt. Außerdem konnten Patienten, wenn nötig, eine bestehende ICS-Therapie fortführen. Diese Teilpopulation musste für die Bewertung der Patientengruppe a) jedoch ausgeschlossen werden. Die Dauer der Studie betrug ursprünglich 12 Wochen, wurde jedoch auf 24 Wochen für alle in Deutschland eingeschlossenen Patienten verlängert. Die im Rahmen der Nutzenbewertung betrachtete Teilpopulation betrug daher nur je 39 Patienten pro Behandlungsarm. Patienten mit COPD-Schweregrad IV sowie Patienten mit einer $FEV1 > 70\%$ waren nicht in die Studie eingeschlossen.

In der Patientengruppe a) konnte für die untersuchten Endpunkte Mortalität, COPD-Symptomatik, Zahl der Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen kein Vorteil für Umeclidinium gegenüber einer Therapie mit Tiotropium festgestellt werden. Ein **Zusatznutzen** gilt daher als **nicht belegt**.

Für die Patientengruppe b) legte der pU keine Daten vor, da nur ein Patient der Population dieser Patientengruppe entsprach. Somit ist auch hier ein **Zusatznutzen** aufgrund fehlender Daten **nicht belegt**.

Die Jahrestherapiekosten betragen für Umeclidinium 574,92 €. Die entsprechenden Kosten für eine Behandlung mit Tiotropium liegen bei 659,32 € und mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika zwischen 259,88 und 540,52 €. Eine zusätzliche Gabe inhalativer Corticosteroide kostet zwischen 108,47 und 247,85 €.

¹ long-acting muscarinic antagonist

² langwirksame β_2 -Sympathomimetika

³ www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/124/#tab/beschluesse

⁴ www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/214/#tab/beschluesse

⁵ expiratorische Einsekundenkapazität

⁶ Die Einteilung der spirometrischen COPD-Schweregrade erfolgt nach dem forcierten expiratorischen Volumen in einer Sekunde (FEV1): $50\% \leq FEV1 < 80\%$ Soll entspricht Stufe II; $30\% \leq FEV1 < 50\%$ Soll entspricht Stufe III, $FEV1 < 30\%$ Soll entspricht Stufe IV (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD 2014)

⁷ www.leitlinien.de/nvl/copd (Gültigkeit abgelaufen, Leitlinie in Überprüfung)



Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 21.07.2016 zur Nutzenbewertung von Umeclidinium zur Behandlung der COPD im Vergleich zu Tiotropium zu folgenden Ergebnissen:

- Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV1 < 80\%$ Soll): Ein **Zusatznutzen** ist **nicht belegt**.
- Bei darüberhinausgehenden Schweregraden ($30\% \leq FEV1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV1 < 30\%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr: Ein **Zusatznutzen** ist **nicht belegt**.

Die fixe Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin (Handelsnamen: Janumet®, Velmetia®) ist seit Juli 2008 für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Der Dipeptidyl-Peptidase(DPP)-4-Inhibitor Sitagliptin bewirkt eine Hemmung des Abbaus von Glucagon-like-Peptid(GLP)-1 und verlängert damit die Wirkung dieses Inkretins. GLP-1 wiederum stimuliert glucoseabhängig die Insulinsekretion, senkt die Glucagon-Konzentration, reduziert den Appetit und fördert den Energieumsatz. Das Biguanid Metformin hemmt die Gluconeogenese in der Leber und erhöht die Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur. Die Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin kann eingesetzt werden, wenn bei Patienten mit Ernährungsumstellung und Bewegung allein kein ausreichender therapeutischer Erfolg erzielt werden kann und eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis nicht ausreichend ist. Die Kombination ist auch geeignet für Patienten, die bereits mit Sitagliptin und Metformin in Form einzelner Tabletten behandelt werden. Zusätzlich können weitere Wirkstoffe wie Sulfonylharnstoffe, Glitazone¹ oder Humaninsulin zusammen mit Sitagliptin/Metformin eingesetzt werden.



Die übliche Dosierung richtet sich nach der bisherigen Therapie mit Metformin und wird zweimal täglich eingenommen. Die Tagesdosis von 100 mg Sitagliptin sollte dabei nicht überschritten werden.

Im Oktober 2013 hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der Nutzenbewertung des Bestandsmarktes die Gruppe der Gliptine geprüft und den entsprechenden Beschluss bis Juli 2016 befristet.² Damals wurde für die Kombination von Sitagliptin mit Metformin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gefunden. Bei der erneuten Nutzenbewertung³ am 15. Dezember 2016 legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) neben den bereits für den ersten Beschluss eingereichten Studien zwei große Langzeitstudien vor (TECOS und HARMONY 3), die die im ersten Beschluss aufgeworfenen Fragen zur Langzeitsicherheit, insbesondere zu kardiovaskulären Ereignissen, beantworten sollten. Die TECOS-Studie mit etwa 14.700 Patienten stuft der G-BA als nicht geeignet ein, um einen Zusatznutzen für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin zu belegen, da unklar war, wie viele Patienten eine Metformindosierung über 1.700 mg/Tag entsprechend der Zulassung für das Kombinationspräparat erhalten hatten. Dies wäre jedoch die für die Bewertung der Fixkombination relevante Patientengruppe gewesen. Auch in der HARMONY 3-Studie mit 1.049 Patienten ließ sich diese Patientengruppe nicht selektieren, sodass auch diese Studie als nicht geeignet eingestuft werden musste. Für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin legte der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff fest. Da sowohl die TECOS- als auch die HARMONY 3-Studie nicht als Referenz nutzbar waren, lagen zur Bewertung des Zusatznutzens nur die beiden Studien vor, die bereits zum Erstbeschluss eingereicht worden waren.

Aus diesen Studien ergibt sich durch eine geringere Anzahl symptomatischer, nicht schwerer Hypoglykämien zwar eine moderate Verbesserung gegenüber der zVT, die Fragen hinsichtlich der kardiovaskulären Langzeitsicherheit, zum Gesamtüberleben und zum Sicherheitsprofil, die ausschlaggebend für die ursprüngliche Befristung des Beschlusses waren, konnten jedoch nicht beantwortet werden. Daher erkannte der G-BA **keinen Zusatznutzen**.

Für die Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin und Sulfonylharnstoff legte der pU keine Studie vor, sodass hier gegenüber der zVT mit Humaninsulin und ggf. Metformin **kein Zusatznutzen** festgestellt werden konnte. Für die Kombination Sitagliptin/Metformin und Humaninsulin legte der pU zwar eine Studie vor, die aber aufgrund methodischer Mängel nicht berücksichtigt wurde. Somit wurde für die Kombination Sitagliptin/Metformin mit Humaninsulin gegenüber der zVT mit Humaninsulin und ggf. Metformin **kein Zusatznutzen** belegt.

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Die Jahrestherapiekosten für eine Therapie mit Sitagliptin/Metformin betragen 565,01 €, für die zVT mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) in Kombination mit Metformin 76,78 - 218,76 €. Eine Therapie mit Humaninsulin (NPH-Insulin) kostet pro Jahr 378,99 - 757,97 €. ³

¹Verordnungsausschluss für Glitazone durch Beschluss des G-BA vom 17.6.2010, daher entfällt Nutzenbewertung für diese Kombination, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1141/>

²Nutzenbewertung Bestandsmarkt, Gruppe der Gliptine, Beschluss vom 1.10.2013, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1823>

³<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/247/#tab/beschluesse>

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 15. Dezember 2016 zur erneuten Nutzenbewertung der fixen Kombination von Sitagliptin/Metformin zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 zu folgenden Ergebnissen:

- Für Sitagliptin/Metformin im Vergleich zur Therapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- Für Sitagliptin/Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Humaninsulin ist gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Das orale Antidiabetikum Sitagliptin (Handelsnamen: Januvia®, Xelvia®) ist seit März 2007 für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Der Dipeptidyl-Peptidase(DPP)-4-Inhibitor bewirkt eine Hemmung des Abbaus von Glucagon-like-Peptid(GLP)-1 und verlängert damit die Wirkung dieses Inkretins. GLP-1 wiederum stimuliert glucoseabhängig die Insulinsekretion, senkt die Glucagon-Konzentration, reduziert den Appetit und fördert den Energieumsatz. Sitagliptin kann in der Monotherapie eingesetzt werden, wenn bei Patienten mit Ernährungsumstellung und Bewegung kein ausreichender therapeutischer Erfolg erzielt werden kann und Metformin kontraindiziert ist. Der Wirkstoff kann ebenfalls in einer oralen Zweifach- oder Dreifachkombination mit anderen oralen Antidiabetika wie Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder einem Glitazon¹ zum Einsatz kommen. Auch die Anwendung in Kombination mit Insulin kann indiziert sein (mit oder ohne Metformin), wenn Ernährungsumstellung und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen. Die übliche Dosierung beträgt einmal täglich 100 mg.

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Im Oktober 2013 hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der Nutzenbewertung des Bestandsmarktes die Gruppe der Gliptine geprüft. Damals wurde für die Sitagliptin-Monotherapie und die Kombination mit Metformin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gefunden.² Der Beschluss wurde bis Juli 2016 befristet, da die Langzeitstudien zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen waren. Bei der erneuten Nutzenbewertung³ am 15. Dezember 2016 sollten vor allem die noch offenen Fragen hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit bewertet werden. Eine dieser Langzeitstudien (TECOS) mit rund 14.700 Patienten, in der die verschiedenen Therapieregime mit Sitagliptin mit Placebo verglichen wurden, wird vom G-BA aufgrund der Größe und Dauer als relevant für die Gesamtbewertung, nicht aber für direkte Vergleiche verschiedener Therapieregime eingestuft. In der TECOS-Studie konnten keine Unterschiede hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit gefunden werden. Dafür gab es aber ein Risikosignal für das Auftreten von Retinopathien unter Sitagliptin. Die Schwere und Ausprägung der Retinopathien und damit die Patientenrelevanz lässt sich jedoch aufgrund unzureichender Datenlage nicht sicher beurteilen.

Für die Monotherapie mit Sitagliptin legte der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) Sulfonylharnstoffe fest. Da jedoch gegenüber der Nutzenbewertung von 2013 keine neuen Studien vorgelegt wurden, konnten die seit damals offenen Fragen nicht beantwortet werden. Der G-BA erkannte daher **keinen Zusatznutzen**.

Die Kombination von Sitagliptin mit Metformin wurde mit Sulfonylharnstoffen und Metformin als zVT verglichen. Dazu legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) insgesamt drei Studien vor, die als geeignet eingestuft wurden. In der Gesamtbetrachtung traten unter der Therapie mit Sitagliptin und Metformin weniger symptomatische Hypoglykämien auf als unter der Therapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, sodass der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** aufgrund einer moderaten Therapieverbesserung sah. Der Beschluss ist auf 18 Monate befristet, da der pU bisher keine aussagekräftigen Daten zur Risikobeurteilung diabetischer Folgekomplikationen, insbesondere für das Auftreten einer Retinopathie und einer Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien vorgelegt hat.

Für andere Therapieregime, etwa Sitagliptin und Sulfonylharnstoff sowie der Dreifachkombination Sitagliptin, Metformin und Sulfonylharnstoff lagen lediglich Daten aus der TECOS-Studie vor, die nur in der Gesamtschau, nicht aber für die Bewertung direkter Vergleiche verschiedener Therapieregime geeignet war. Für die Kombination von Humaninsulin mit Sitagliptin (\pm Metformin) legte der pU zwar eine Studie vor, die aber aufgrund methodischer Mängel vom

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Sitagliptin

G-BA als nicht verwertbar eingestuft wurde. Somit kam der G-BA zum Ergebnis, dass für alle anderen Therapieregime **kein Zusatznutzen** belegt werden konnte.

Die Jahrestherapiekosten für eine Monotherapie mit Sitagliptin betragen 565,01 €, für eine Therapie mit Metformin 33,24 - 99,71 €. Für die zVT mit den Sulfonylharnstoffen Glibenclamid oder Glimperid fallen Kosten zwischen 13,03 € und 152,29 € an. Eine Therapie mit Humaninsulin (NPH-Insulin) kostet pro Jahr 378,99 - 757,97 €. ³



¹Verordnungsausschluss für Glitazone durch Beschluss des G-BA vom 17.6.2010, daher entfällt Nutzenbewertung für diese Kombination, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1141/>

²Nutzenbewertung Bestandsmarkt, Gruppe der Gliptine, Beschluss vom 1.10.2013, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1822>

³<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/250/#tab/beschluesse>

Fazit für die Praxis

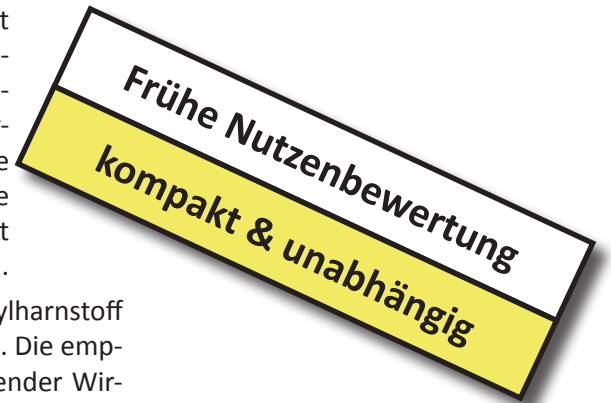
Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 15. Dezember 2016 zur erneuten Nutzenbewertung von Sitagliptin für die Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 zu folgenden Ergebnissen:

- Für die Monotherapie mit Sitagliptin im Vergleich zu einem Sulfonylharnstoff ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- Für Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur Therapie mit einem Sulfonylharnstoff + Metformin gibt es einen **Anhaltspunkt** für einen **geringen Zusatznutzen**.
- Für alle anderen Mehrfachkombinationen von Sitagliptin einschließlich Humaninsulin ist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Empagliflozin (erneute Nutzenbewertung)

Das orale Antidiabetikum (OAD) Empagliflozin (Jardiance®) ist seit Mai 2014 für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Es gehört zur Gruppe der renalen Natrium-Glucosetransporter-Hemmstoffe (SGLT-2-Hemmstoffe) und verringert die Wiederaufnahme von Glucose aus dem Harn. Dadurch wird mehr Glucose mit dem Harn ausgeschieden. Empagliflozin kann zur Monotherapie eingesetzt werden, wenn Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken und Metformin nicht angewendet werden kann.

Es kann aber auch mit anderen OAD wie Metformin, einem Sulfonylharnstoff (z.B. Glibenclamid, Glimepirid) und/oder Insulin kombiniert werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt einmal täglich 10 mg. Bei unzureichender Wirkung kann sie auf 25 mg erhöht werden.



Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete im Februar 2015 den Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zu anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie. Es wurde damals kein Zusatznutzen festgestellt.¹ Da der pharmazeutische Unternehmer (pU) neue Daten vorlegte, nahm der G-BA nun eine erneute Nutzenbewertung vor.²

In die neue Bewertung floss ein zweiter Datenschnitt der bereits in der ersten Nutzenbewertung vorgelegten Studie 1245.28 ein. Dabei handelt es sich um eine zweiarmige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte klinische Studie mit 1.549 Patienten. Der neue Datenschnitt fand in Woche 208 statt.

Des Weiteren wurde die EMPA-REG-Outcome-Studie, eine randomisierte, dreiarmlige, placebokontrollierte, doppelblinde und multizentrische Studie, in die 7.028 Patienten über einen Zeitraum von 242 Wochen eingeschlossen wurden, berücksichtigt. In dieser Studie wurden jedoch ausschließlich Patienten mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung und bisher unzureichender Blutzuckerkontrolle untersucht. Der G-BA entschloss sich daher, eine separate Bewertung für die Patientengruppe mit und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung vorzunehmen. Insgesamt umfasst die Bewertung folgende zehn Patientengruppen mit fünf verschiedenen Therapieregime:

- a) Monotherapie, wenn Metformin nicht angewendet werden kann
 - a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung
 - a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren
- b) in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel
 - b1) in der Zweifachkombination mit Metformin
 - b1.1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung
 - b1.2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren
 - b2) in der Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel
 - b2.1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung
 - b2.2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren
- c) in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln
 - c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung
 - c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Empagliflozin (erneute Nutzenbewertung)

- d) in Kombination mit Insulin (mit oder ohne OAD)
- d1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung
 - d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren



Als zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) wurden in Gruppe a) Sulfonylharnstoffe, in Gruppe b) Metformin plus Sulfonylharnstoff und in den Gruppe c) und d) Metformin plus Humaninsulin festgelegt.

Für alle Patienten der Gruppe a) ist **ein Zusatznutzen nicht belegt**, da keine Daten zu einer Empagliflozin-Monotherapie vorgelegt wurden.

Für die Gruppen b1.2), b.2.2), c2) und d2) stellte der G-BA **einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** fest. Für diese Patientengruppen konnten die Daten der EMPA-REG-Outcome-Studie herangezogen werden. Darin zeigte sich ein Vorteil von Empagliflozin hinsichtlich der Gesamtmortalität, Herzinsuffizienz, Nierenversagen und dem Beginn einer dauerhaften Nierenersatztherapie. Nachteile hinsichtlich Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüsen, insbesondere Genitalinfektionen, rechtfertigten nach Ansicht des G-BA keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Allerdings ist unklar, ob alle Patienten in der Studie eine adäquate antidiabetische Therapie erhalten hatten und ob alle Patienten zulassungskonform behandelt wurden, da einige Patienten eine Niereninsuffizienz (eGFR³ < 60 ml/min) aufwiesen. Für diese Patienten soll laut Fachinformation kein Therapiebeginn mit Empagliflozin erfolgen.

Für Patienten der Gruppe b1.1) wurde ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** festgestellt, da der neue (Langzeit-)Datenschnitt der Studie 1245.28 eine Verringerung nicht tödlicher Myokardinfarkte und symptomatischer Hypoglykämien zeigte. Allerdings war auch in dieser Patientengruppe Empagliflozin bezüglich Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse der zVT unterlegen.

Für die Patienten der Gruppen b2.1), c1) und d1) wurden keine Daten vorgelegt. Deshalb ist **ein Zusatznutzen nicht belegt**.

Die Jahrestherapiekosten betragen für Empagliflozin 401,83 €. Für Metformin liegen sie zwischen 33,24 € und 99,71 € und für Sulfonylharnstoffe je nach Wirkstoff zwischen 13,03 € und 152,99 €. Eine konventionelle Therapie mit Humaninsulin kostet zwischen 378,99 € und 757,97 € pro Jahr. Dazu kommen noch Kosten für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln.

¹www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/130/#tab/beschluesse

²www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/220/#tab/beschluesse

³estimated glomerular filtration rate

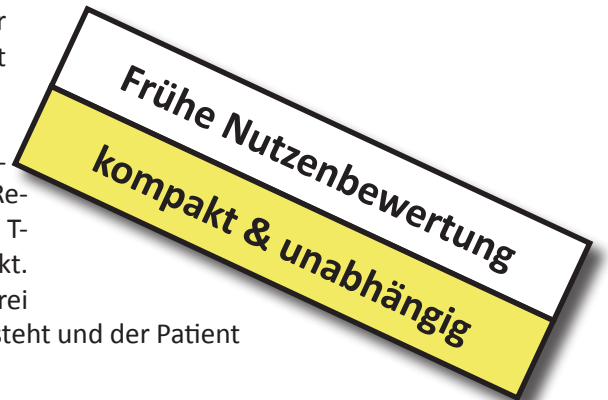
Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 1. September 2016 zur Nutzenbewertung von Empagliflozin zu folgenden Ergebnissen:

- Für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ergibt sich für die Behandlung in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika und/oder Insulin **ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** im Vergleich zu Metformin, Sulfonylharnstoffen und/oder Humaninsulin.
- Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ergibt sich in für die Behandlung in Kombination mit Metformin **ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff.
- Für die Monotherapie mit Empagliflozin **ist ein Zusatznutzen** im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen **nicht belegt**.
- Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die Empagliflozin in Kombination mit einem anderen Antidiabetikum als Metformin, mit mehr als einem Antidiabetikum oder mit Insulin erhalten, **ist ein Zusatznutzen nicht belegt**.

Pembrolizumab (Keytruda®) ist seit Juli 2015 als Monotherapie für die Behandlung des fortgeschrittenen (metastasierten oder nicht resezierbaren) Melanoms bei Erwachsenen zugelassen.

Bei dem Wirkstoff handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen IgG4-Antikörper, der gegen das transmembranöse Rezeptormolekül PD(programmed death)-1 gerichtet ist und die T-Zellreaktionen inklusive der Tumorabwehrreaktionen verstärkt. Pembrolizumab wird entsprechend des Körpergewichtes alle drei Wochen intravenös verabreicht. So lange ein klinischer Nutzen besteht und der Patient die Behandlung verträgt, soll sie fortgesetzt werden.



Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im Februar 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab für die Behandlung des Melanoms¹. Die Bewertung von Pembrolizumab berücksichtigte drei Patientengruppen:

- **Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor** (zweckmäßige Vergleichstherapie: Vemurafenib): Der pharmazeutischen Unternehmer (pU) legte keine geeignete Studie vor. Deshalb ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- **Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp-Tumor** (zweckmäßige Vergleichstherapie: Ipilimumab): Der pU legte eine Studie im offenen Design vor (KEYNOTE 006), in die unter anderem auch nicht vorbehandelte Patienten eingeschlossen waren. Im Vergleich mit Ipilimumab zeigten sich bei dieser Teilpopulation eine moderate Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie Vorteile bei der Vermeidung schwerer und nicht schwerer Nebenwirkungen (immunvermittelte schwere UE² und immunvermittelte UE). Zudem konnten eine Verringerung gewisser Symptome (Fatigue sowie Übelkeit und Erbrechen) und eine Verbesserung der Lebensqualität (soziale Funktion) für Pembrolizumab festgestellt werden. Insgesamt sah der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- **Vorbehandelte Patienten** (zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, hier Ipilimumab): Die vom pU vorgelegte Studie KEYNOTE 002 konnte nicht verwertet werden, da teilweise nicht zugelassene Chemotherapien angewendet wurden. Deshalb wurde für die Bewertung eine mit Ipilimumab vorbehandelte Teilpopulation der KEYNOTE-006-Studie als Vergleich herangezogen. Nur hinsichtlich der Vermeidung schwerer Nebenwirkungen (schwere und immunvermittelte schwere UE sowie Abbruch wegen UE) konnte der G-BA Vorteile von Pembrolizumab feststellen. Insgesamt wird für diese Patientengruppe ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** bescheinigt.

Die Jahrestherapiekosten für Pembrolizumab betragen 144.056,64 €. Bezüglich der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien ergeben sich folgende Kosten pro Jahr: für Vemurafenib 93.108,37 € sowie für Ipilimumab 73.997,52 €.

¹ www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/184/#tab/beschluesse

² Unerwünschte Ereignisse

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 04.02.2016 zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur Behandlung des Melanoms zu folgenden Ergebnissen:

- Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor: Im Vergleich zu Vemurafenib ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor: Im Vergleich mit Ipilimumab gibt es einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- Vorbehandelte Patienten: Im Vergleich mit patientenindividuellen Therapien (Ipilimumab) gibt es einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Die fixe Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin (Handelsname: Komboglyze®) ist seit November 2011 für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Der Dipeptidyl-Peptidase(DPP)-4-Inhibitor Saxagliptin bewirkt eine Hemmung des Abbaus von Glucagon-like-Peptid(GLP)-1 und verlängert damit die Wirkung dieses Inkretins. GLP-1 wiederum stimuliert glucoseabhängig die Insulinsekretion, senkt die Glucagon-Konzentration, reduziert den Appetit und fördert den Energieumsatz. Das Biguanid Metformin hemmt die Gluconeogenese in der Leber und erhöht die Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur.



Die Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin kann ergänzend zu Ernährungsumstellung und Bewegung eingesetzt werden, wenn eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis nicht ausreichend erfolgreich ist. Die Kombination ist auch geeignet für Patienten, die bereits mit Saxagliptin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden, wenn die fixe Kombination dem notwendigen Dosierungsverhältnis entspricht. Zudem können weitere Wirkstoffe wie Sulfonylharnstoffe oder Humaninsulin zusätzlich eingesetzt werden. Die übliche Dosierung richtet sich gegebenenfalls nach der bisherigen Therapie mit Metformin und wird zweimal täglich eingenommen. Die Tagesdosis von 5 mg Saxagliptin sollte dabei nicht überschritten werden.

Im Oktober 2013 hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der Nutzenbewertung des Bestandsmarktes die Gruppe der Gliptine geprüft und den entsprechenden Beschluss teilweise bis Juli 2016 befristet.¹ Damals wurde nur für die Therapie von Saxagliptin/Metformin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gefunden, für Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Humaninsulin oder Sulfonylharnstoff jedoch nicht. Bei der erneuten Nutzenbewertung² wurde nun vom G-BA für die Kombination Saxagliptin/Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) Metformin mit einem Sulfonylharnstoff festgelegt. Dafür legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) die Studie SAVOR-TIMI 53 mit rund 16.500 Patienten vor sowie zwei kleinere Studien, die bereits für den Erstbeschluss herangezogen worden waren. Die Studie SAVOR-TIMI 53 wurde vom G-BA aufgrund eines hohen Verzerrungspotentials als nicht geeignet eingestuft. Zudem wurden die in der ersten Nutzenbewertung offen gebliebenen Fragen, insbesondere zur kardiovaskulären Sicherheit und Langzeitsicherheit, nicht beantwortet. In der erneuten Bewertung sah der G-BA **keinen Zusatznutzen** für die Kombination Saxagliptin/Metformin, da nur die Studien aus dem Erstbeschluss als verwertbar eingestuft wurden und diese keine neuen Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen liefern konnten.

Für die Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin und Humaninsulin (zVT Humaninsulin + Metformin, ggf. nur Humaninsulin) legte der pU ebenfalls die bereits erwähnte SAVOR-TIMI 53-Studie vor sowie eine kleinere direkte Vergleichsstudie, die allerdings wegen methodischer Mängel vom G-BA als nicht geeignet eingestuft wurde. Daher wurde für die Kombination Saxagliptin/Metformin und Humaninsulin **kein Zusatznutzen** gegenüber der zVT gefunden.

Die Jahrestherapiekosten für eine Therapie mit Saxagliptin/Metformin betragen 506,83 €, für die zVT Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) mit Metformin fallen zwischen 76,78 € und 218,76 € an.

Eine Therapie mit Humaninsulin (NPH-Insulin) kostet pro Jahr 378,99 € bis 757,97 €, eine Therapie mit der Kombination Saxagliptin/Metformin und Humaninsulin 885,82 € bis 1.264,80 €.²



¹ Nutzenbewertung Bestandsmarkt, Gruppe der Gliptine, Beschluss vom 1.10.2013, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1827>

² <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/246/#tab/beschluesse>

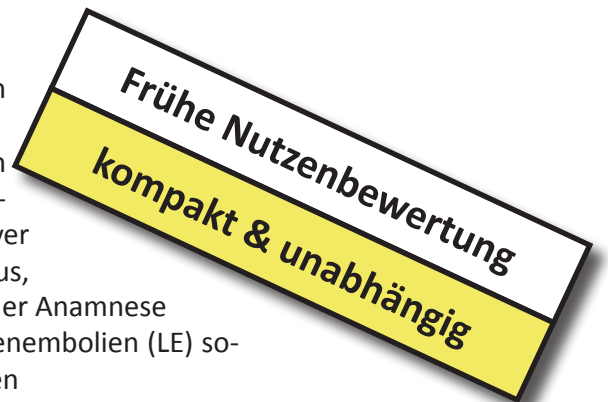
Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 15. Dezember 2016 zur erneuten Nutzenbewertung der fixen Kombination von Saxagliptin/Metformin zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 zu folgenden Ergebnissen:

- Für Saxagliptin/Metformin im Vergleich zur Therapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- Für Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Humaninsulin ist gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Edoxaban (Lixiana®) ist seit Juni 2015 für folgende Indikationen zugelassen:

- a) Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese
- b) Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen



Bei dem Wirkstoff handelt es sich um einen oral anzuwendenden selektiven Faktor-Xa-Inhibitor. Er gehört zur Gruppe der neuen oralen Antikoagulanzen (NOAKs). Die tägliche Dosis beträgt 60 mg. Bei eingeschränkter Nierenfunktion, geringem Körpergewicht (≤ 60 kg) und Einnahme von P-Glykoprotein-Inhibitoren wie beispielsweise Ciclosporin, Ketoconazol oder Erythromycin soll die Dosis auf 30 mg pro Tag reduziert werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im Januar 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Edoxaban für die beiden Anwendungsgebiete.¹ Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurden Vitamin-K-Antagonisten (VKAs) festgelegt. In den vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Studien wurde der VKA Warfarin als Vergleich angewendet, während in Deutschland standardmäßig eher der VKA Phenprocoumon eingesetzt wird.

- **Anwendungsgebiet a:** Edoxaban zeigte hinsichtlich der Mortalität und Morbidität keine signifikanten Unterschiede zur zVT. Schwere und auch klinisch relevante nicht schwere Blutungen traten unter Edoxaban seltener auf. Dieser Unterschied wird jedoch aufgehoben, wenn man nur Patienten betrachtet, die unter Warfarin optimal eingestellt sind. Daher wird die Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext angezweifelt. Der G-BA stellte insgesamt einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen fest**.

- **Anwendungsgebiet b:** Es zeigten sich hinsichtlich der Mortalität und Morbidität keine signifikanten Unterschiede zwischen Edoxaban und der zVT. Die Zahl der schweren Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen war unter Edoxaban im Vergleich zu Warfarin signifikant reduziert. Mit einer absoluten Risikoreduktion von 1,4% war dieser Unterschied zugunsten von Edoxaban jedoch so minimal, dass die klinische Relevanz vom G-BA angezweifelt wird. Ein Zusatznutzen ist daher in dieser Indikation **nicht belegt**.

Die Jahrestherapiekosten für Edoxaban 60 mg betragen 1.023,90 € und für Phenprocoumon 15,70 € - 85,96 €. Für die VKAs kommen noch Laborkosten für die Bestimmung der Gerinnungsparameter in Höhe von 7,80 € - 10,20 € dazu.

¹www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2458/

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 21.01.2016 zur Nutzenbewertung von Edoxaban (Lixiana®) zu folgenden Ergebnissen:

- Für das Anwendungsgebiet „Schlaganfälle und systemische Embolien bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern“ gibt es gegenüber VKA einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.
- Für das Anwendungsgebiet „Lungenembolien und tiefe Venenthrombosen“ ist gegenüber VKA ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Trametinib (Mekinist®) ist seit September 2015 als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib (Tafinlar®)¹ zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen. Eine Trametinib-Monotherapie hat keine klinische Aktivität bei Patienten gezeigt, deren Erkrankung sich trotz einer bereits vorangegangenen Therapie mit einem BRAF-Inhibitor verschlechtert hat.

Bei Melanomen und anderen Krebsarten ist der MAP²-Kinase-Signaltransduktionsweg häufig durch mutierte BRAF-Formen überaktiviert, welche unter anderem MEK³-Kinasen aktivieren und so zu einem Wachstum der Tumorzelle führen. Trametinib hemmt die Aktivierung von MEK-Kinasen durch BRAF sowie die Aktivität der MEK-Kinasen. Im Gegensatz dazu hemmt Dabrafenib direkt die Aktivität von RAF⁴-Kinasen wie beispielsweise BRAF. Die Kombination beider Wirkstoffe ermöglicht daher eine duale Hemmung des MAP-Kinase-Signalweges.

Trametinib wird einmal täglich in einer Dosis von 2 mg eingenommen (sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie). Die Behandlung soll so lange weitergeführt werden, bis die Patienten keinen Nutzen mehr davon haben oder inakzeptable Toxizitäten auftreten.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im März 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Trametinib für die Behandlung des Melanoms.⁵ Die Bewertung erfolgte bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zum einen für eine Trametinib-Monotherapie und zum anderen für eine Kombinationstherapie mit Dabrafenib. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde in beiden Gruppen Vemurafenib festgelegt:

1. Trametinib-Monotherapie: Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte einen indirekten Vergleich beider Wirkstoffe vor, der jedoch wegen methodischer Mängel nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurde. Daher ist für die Monotherapie ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
2. Trametinib-Dabrafenib-Kombinationstherapie: Hier legte der pU Daten aus der COMBI-v (MEK116513)-Studie vor, die aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit vorzeitig beendet wurde. Es zeigten sich gegenüber der zVT Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der Morbidität, der Lebensqualität und der Nebenwirkungen (Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 ; gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen; Erkrankungen der Haut und des Unterhautstützgewebes; Skelettmuskel-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen). Bei „schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen“ und „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ zeigte sich ein Nachteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber Vemurafenib. Auch für „Fieber und Schüttelfrost“ zeigte sich ein potenzieller Nachteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombination, der jedoch nur qualitativ interpretierbar war, da die Beobachtungszeiträume in den Behandlungssarmen unterschiedlich waren.⁶ Dies führte zu einem **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Die Jahrestherapiekosten für Trametinib betragen 105.061,60 € für die Monotherapie und 196.129,59 € für die Kombinationstherapie mit Dabrafenib. Die entsprechenden Kosten für die zVT mit Vemurafenib betragen 93.108,37 €.

¹ Die Wirksamkeit und Sicherheit von Trametinib wurde bei Patienten mit Melanom, das bezüglich der BRAF-V600-Mutation negativ getestet wurde, nicht geprüft.

² mitogen-activated protein

³ Synonym für mitogen-activated protein kinase kinase

⁴ rapidly accelerated fibrosarcoma

⁵ www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/197/#tab/beschluesse

⁶ Da die Studienpopulation ausschließlich nicht-vorbehandelte Patienten umfasste, ist unklar, ob die Ergebnisse auf vorbehandelte Patienten übertragen werden können.

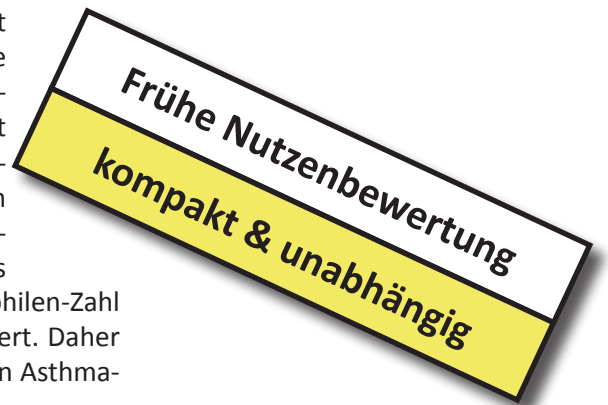
Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 17.03.2016 zur Nutzenbewertung von Trametinib zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit einer BRAF-V600-Mutation zu folgenden Ergebnissen:

- Trametinib-Monotherapie: Im Vergleich zu Vemurafenib ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- Trametinib-Dabrafenib-Kombinationstherapie: Im Vergleich mit Vemurafenib gibt es einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.



Mepolizumab (Nucala®) ist seit Dezember 2015 für Erwachsene mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma als Add-on-Therapie zugelassen. Alle vier Wochen werden 100 mg des Wirkstoffes subkutan injiziert. Der monoklonale Antikörper Mepolizumab hemmt die Bioaktivität des Zytokins Interleukin-5 (IL-5), welches das Wachstum, die Aktivität, die Überlebenszeit und die Differenzierung von eosinophilen Granulozyten fördert. Diese sind für Entzündungsreaktionen in den Atemwegen von Patienten mit diesem Subtyp eines schweren Asthmas verantwortlich. Durch die Senkung der Eosinophilen-Zahl werden Entzündungs- und Überempfindlichkeitsreaktionen verringert. Daher gehört Mepolizumab zur Basismedikation und wirkt nicht bei akuten Asthma-Exazerbationen.



Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im Juli seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Mepolizumab für zwei Patientengruppen¹:

- a) Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden (OCS) behandelt werden
- b) Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit OCS behandelt werden

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde eine patientenindividuelle Therapieeskalation mit mittel- bis hochdosierten inhalativen Corticosteroiden (ICS) und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) ggf. mit OCS (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium oder ggf. - bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas - Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS festgelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte zum Nachweis der Wirksamkeit und des Nutzens von Mepolizumab die beiden randomisierten kontrollierten Studien MENSA und SIRIUS vor.

In die 3-armige MENSA-Studie (Mepolizumab 75 mg i.v. bzw. 100 mg s.c. gegenüber Placebo jeweils zu einer Therapie mit ICS und LABA) wurden Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma der Stufen 4 und 5 der GINA-Leitlinie² eingeschlossen, die seit mindestens 12 Monaten eine regelmäßige Behandlung mit hochdosierten ICS sowie einer weiteren Kontrollmedikation erhielten und darüber hinaus im Jahr vor der Studie mindestens zwei Exazerbationen hatten und aus diesem Grund mit OCS behandelt wurden. Da Tiotropium zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht für die Indikation Asthma zugelassen war³, stand es zur Therapieeskalation nicht zur Verfügung. Außerdem war eine Behandlung mit Omalizumab ausgeschlossen, zudem gab es Hinweise darauf, dass ein Großteil der Patienten zu Studienbeginn nicht ausreichend mit OCS behandelt worden war. Deshalb konnte der G-BA nicht zweifelsfrei davon ausgehen, dass die Patienten die als zVT festgelegte individuelle Therapieeskalation erhielten. Die MENSA-Studie, die für die Patientenpopulation a) vorgelegt wurde, konnte somit für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. **Ein Zusatznutzen** ist daher für diese Patientenpopulation **nicht belegt**.

In die 2-armige SIRIUS-Studie (Mepolizumab 100 mg s.c. gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zu einer Therapie mit ICS, LABA und OCS) wurden Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma im Alter ab 12 Jahren eingeschlossen, die bei Studieneinschluss bereits eine regelmäßige Behandlung mit OCS zusätzlich zu hochdosierten ICS sowie einer weiteren Kontrollmedikation entsprechend der Stufe 5 der GINA-Leitlinie erhalten hatten. Patienten, die nur bei akuten Exazerbationen und nicht regelmäßig OCS erhielten, waren ausgeschlossen. Da Mepolizumab in Deutschland für Erwachsene zugelassen ist, wurde nur die Teilpopulation ≥ 18 Jahre der SIRIUS-Studie für die Nutzenbewertung herangezogen. Wie in der MENSA-Studie war Omalizumab weder als Begleitmedikation noch als Therapieeskalation erlaubt. Ebenso stand dem Großteil der Patienten wegen fehlender Zulassung bei Asthma eine Therapieeskalation mit

Tiotropium nicht zur Verfügung. Primärer Endpunkt der SIRIUS-Studie war eine OCS-Dosisreduktion durch die Gabe von Mepolizumab. Dieser wurde für die Reduktion ≤ 5 mg/Tag erreicht. Allerdings zeigte sich beim Endpunkt „OCS-Reduktion auf 0 mg/Tag“ kein statistisch signifikanter Effekt. Hinsichtlich der Verminderung der Exazerbationsrate war Mepolizumab der zVT überlegen. Bei der Mortalität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse zeigten sich aber keine Unterschiede. Insgesamt stellte der G-BA für die Patientengruppe b) **einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Mepolizumab gegenüber der zVT fest.

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Die Geltungsdauer des Beschlusses wurde bis zum 01. August 2019 befristet. Damit wurde dem pU ermöglicht, eine neue Studie vorzulegen, in der Mepolizumab mit Tiotropium insbesondere bei der Patientenpopulation a), für die zum jetzigen Zeitpunkt keine geeignete Evidenz vorgelegt wurde, verglichen wird.

Die Jahrestherapiekosten für Mepolizumab betragen 23.527,70 €. Eine Therapie mit einem LABA (z. B. Formoterol) kostet zwischen 308,83 und 617,66 €, mit einer LABA/ICS-Fixkombination (z. B. Fluticason/Vilanterol) 403,20 und 527,18 €. Eine Behandlung mit einem ICS (z. B. Budesonid) kostet zwischen 74,72 und 149,43 € pro Jahr. Die Kosten für ein OCS (z. B. Prednisolon) sind patientenindividuell unterschiedlich. Eine Tiotropium-Therapie kostet 670,71 € pro Jahr, eine Therapie mit Omalizumab bei einer Dosierung in Abhängigkeit der patientenindividuellen IgE-Spiegel zwischen 3.222,83 und 47.476,94 € pro Jahr.

¹ www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/216/#tab/beschlusse

² Global Initiative for Asthma: ginasthma.org/

³ Zulassung von Tiotropium für die Indikation „Asthma“: September 2014

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 21.07.2016 zur Nutzenbewertung von Mepolizumab als Zusatzbehandlung zur Behandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten zu folgenden Ergebnissen: Im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapieeskalation ist

- a) für Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit OCS behandelt werden, ein **Zusatznutzen nicht belegt**, es ergibt sich
- b) für Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit OCS behandelt werden, ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Das orale Antidiabetikum Saxagliptin (Handelsname: Onglyza®) ist seit Oktober 2009 für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Der Dipeptidyl-Peptidase(DPP)-4-Inhibitor bewirkt eine Hemmung des Abbaus von Glucagon-like-Peptid(GLP)-1 und verlängert damit die Wirkung dieses Inkretins. GLP-1 wiederum stimuliert glucoseabhängig die Insulinsekretion, senkt die Glucagon-Konzentration, reduziert den Appetit und fördert den Energieumsatz. Saxagliptin kann in der Monotherapie eingesetzt werden, wenn bei Patienten mit Ernährungsumstellung und Bewegung kein ausreichender therapeutischer Erfolg erzielt werden kann und Metformin kontraindiziert ist.



Der Wirkstoff kann ebenfalls in einer oralen Zweifach- oder Dreifachkombination mit anderen oralen Antidiabetika wie Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder einem Glitazon¹ zum Einsatz kommen. Auch die Anwendung in Kombination mit Insulin kann indiziert sein (mit oder ohne Metformin), wenn Ernährungsumstellung und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen. Die übliche Dosierung beträgt einmal täglich 5 mg.

Im Oktober 2013 hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der Nutzenbewertung des Bestandsmarktes die Gruppe der Gliptine geprüft und den entsprechenden Beschluss bis Juli 2016 befristet.² Damals wurde für die Kombination Saxagliptin mit Metformin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gefunden. Die Monotherapie mit Saxagliptin war seinerzeit nicht Bestandteil des Beschlusses und wurde daher bei der erneuten Beschlussfassung im Dezember 2016 nicht berücksichtigt.³

Für die Kombination von Saxagliptin mit Metformin legte der G-BA die Kombination Metformin/Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) fest. Zur Bewertung legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) die Studie SAVOR-TIMI 53 mit rund 16.500 Patienten vor. Diese wurde vom G-BA aufgrund des Studiendesigns allerdings nicht für die entsprechende Teilpopulation, sondern nur für die Gesamtschau als relevant eingestuft. Zusätzlich wurden die beiden Studien berücksichtigt, die bereits beim Erstbeschluss eingereicht worden waren. In der Gesamtschau gab es aus diesen beiden Studien zwar einen Anhaltspunkt für eine geringere Anzahl von nicht schweren Hypoglykämien bei der Anwendung von Saxagliptin mit Metformin gegenüber der Kombination Metformin/Sulfonylharnstoff, dem stehen aber nun die Ergebnisse der SAVOR-TIMI 53-Studie entgegen. Diese zeigte zwar für den primären Endpunkt „Major Adverse Cardiac Events“ (MACE) weder Vor- noch Nachteile für Saxagliptin, dafür aber einen statistisch signifikanten Nachteil in Bezug auf das Auftreten einer Herzinsuffizienz. Daher kam der G-BA in seiner Nutzenbewertung zu dem Ergebnis, dass für die Kombination von Saxagliptin mit Metformin gegenüber der zVT **kein Zusatznutzen** besteht.

Für die Kombination von Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff wurde als zVT die Kombination von Humaninsulin mit einem Sulfonylharnstoff, ggf. nur Humaninsulin festgelegt. Auch hier wurde die SAVOR-TIMI 53-Studie nur in der Gesamtschau berücksichtigt, andere geeignete Studien fehlen. Daher erkannte der G-BA auch für diese Kombination **keinen Zusatznutzen**.

Ebenso gab es für die Dreifachkombination von Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin (zVT Humaninsulin/Metformin, ggf. nur Humaninsulin) und die Kombination von Saxagliptin, Humaninsulin und/oder Metformin (zVT Metformin/Humaninsulin, ggf. nur Humaninsulin) außer der SAVOR-TIMI 53-Studie in der Gesamtbewertung keine geeigneten Studien. Daher erkannte der G-BA auch für diese Kombinationen **keinen Zusatznutzen**.

Die Jahrestherapiekosten für eine Therapie mit Saxagliptin betragen 506,83 €, für Metformin 33,24 € bis 99,71 € und für einen Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) fallen Kosten zwischen 13,03 € und 152,29 € an. Eine Therapie mit Humaninsulin (NPH-Insulin) kostet 378,99 € bis 757,97 € pro Jahr.



¹ Verordnungsausschluss für Glitazone durch Beschluss des G-BA vom 17.6.2010, daher entfällt Nutzenbewertung für diese Kombination, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1141/>

² Nutzenbewertung Bestandsmarkt, Gruppe der Gliptine, Beschluss vom 1.10.2013, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1825>

³ <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/245/#tab/beschluesse>

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 15. Dezember 2016 zur erneuten Nutzenbewertung von Saxagliptin zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 zu folgenden Ergebnissen:

- Für die Kombination Saxagliptin + Metformin im Vergleich zur Therapie mit einem Sulfonylharnstoff + Metformin ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- Für die Kombination Saxagliptin + Sulfonylharnstoff im Vergleich zur Therapie mit einem Humaninsulin (und ggfs. einem Sulfonylharnstoff) ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- Für alle anderen Mehrfachkombinationen von Saxagliptin mit oralen Antidiabetika und Humaninsulin ist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Nivolumab (Opdivo®) besitzt seit Juni 2015 die Zulassung als Monotherapie für die Behandlung des fortgeschrittenen (metastasierten oder nicht resezierbaren) Melanoms. Außerdem ist es zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) zugelassen.

Bei dem Wirkstoff handelt es sich um einen humanen monoklonalen IgG4-Antikörper, der gegen das transmembranöse Rezeptormolekül PD(programmed death)-1 gerichtet ist und die T-Zellreaktionen inklusive der Tumorbwehrreaktionen verstärkt. Nivolumab wird entsprechend des Körpergewichtes alle zwei Wochen intravenös verabreicht. So lange ein klinischer Nutzen besteht und der Patient die Behandlung verträgt, soll sie fortgesetzt werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im Januar 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Nivolumab für die Behandlung des Melanoms¹. Die Nutzenbewertung für die Indikation NSCLC steht noch aus. Die Bewertung von Nivolumab berücksichtigte drei Patientengruppen:

- **Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor** (zweckmäßige Vergleichstherapie: Vemurafenib): Der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegte indirekte Vergleich von Nivolumab mit Vemurafenib über den Brückenkomparator Dacarbazin war nach Ansicht des G-BA nicht verwertbar, denn die eingereichten Studien waren nicht ähnlich genug. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen und daraus resultierenden Therapieabbrüchen in den Dacarbazin-Gruppen unterschieden sich in beiden Studien deutlich. Somit ist aufgrund ungeeigneter Daten der **Zusatznutzen nicht belegt**.
- **Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp-Tumor** (zweckmäßige Vergleichstherapie: Dacarbazin oder Ipilimumab): Daten zum Vergleich gegenüber Ipilimumab wurden nicht vorgelegt. Im direkten Vergleich mit Dacarbazin zeigten sich eine moderate Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie Vorteile bei der Vermeidung schwerer Nebenwirkungen. Dies führte zu einem **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- **Vorbehandelte Patienten** (zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes): In der vorgelegten Studie wurden die Patienten der Vergleichsgruppe teilweise mit einer für die Indikation nicht zugelassenen Therapie behandelt, wodurch die Daten nicht verwertbar waren. Die Ergebnisse zusätzlich eingereicherter Studien mit nicht vorbehandelten Patienten übertrug der pU auf vorbehandelte Patienten, was der G-BA jedoch nicht anerkennen konnte. Der **Zusatznutzen ist nicht belegt**.

Die Jahrestherapiekosten für Nivolumab betragen 106.465,32 €. Bezüglich der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien² ergeben sich folgende Kosten pro Jahr: für Vemurafenib 93.108,37 € sowie für Dacarbazin 3.940,07 - 6.186,30 € bzw. Ipilimumab 73.997,52 €.

¹ www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/179/#tab/beschluesse

² Kosten für weitere Therapieschemata: s. Beschluss

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 07.01.2016 zur Nutzenbewertung von Nivolumab zur Behandlung des Melanoms zu folgenden Ergebnissen:

- Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor: Im Vergleich zu Vemurafenib ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor: Im Vergleich mit Dacarbazin gibt es einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- Vorbehandelte Patienten: Im Vergleich mit verschiedenen Chemotherapien ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Nivolumab (Opdivo®) ist seit Juli 2015 zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen zugelassen. Außerdem ist es als Monotherapie für die Behandlung des fortgeschrittenen (metastasierten oder nicht resezierbaren) Melanoms indiziert (hierfür ist die Nutzenbewertung bereits zuvor erfolgt)¹.

Bei dem Wirkstoff handelt es sich um einen humanen monoklonalen IgG4-Antikörper, der gegen das transmembranöse Rezeptormolekül PD(programmed death)-1

gerichtet ist und die T-Zellreaktionen inklusive der Tumorabwehrreaktionen verstärkt. Nivolumab wird entsprechend des Körpergewichtes alle zwei Wochen intravenös verabreicht. So lange ein klinischer Nutzen besteht und der Patient die Behandlung verträgt, soll sie fortgesetzt werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im Februar 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Nivolumab für die Behandlung des NSCLC². Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Docetaxel festgelegt. Bei den Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommen, sollte mit der „Best-Supportive-Care“³ verglichen werden.

- **Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist:** Für die Behandlung mit Nivolumab zeigte sich im direkten Vergleich mit Docetaxel eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (9,2 Monate vs. 6,0 Monate). Des Weiteren traten unter Nivolumab schwere Nebenwirkungen seltener und zu einem späteren Zeitpunkt auf. Außerdem war die Zahl der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse vermindert. Die bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit führten zu einem **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- **Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist:** Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS⁴ von 2 oder höher), die für eine Therapie mit Docetaxel nicht infrage kommen, wurden von der vorgelegten Vergleichsstudie nicht erfasst. Der G-BA schätzt, dass diese Gruppe von Patienten einem Anteil von ca. 15 % entspricht. Für diese Patienten ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**, da keine relevanten Daten vorgelegt wurden, die für die Nutzenbewertung geeignet gewesen wären.

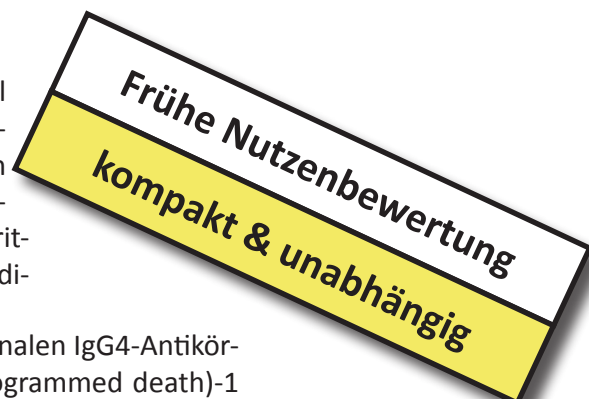
Die Jahrestherapiekosten für Nivolumab betragen 106.465,32 € und für Docetaxel 22.596,40 €.

¹ www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/179/#tab/beschlusse

² www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/186/#tab/beschlusse

³ Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet

⁴ Performance Status nach der Eastern Cooperative Oncology Group



Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 04.02.2016 zur Nutzenbewertung von Nivolumab zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zu folgenden Ergebnissen:

- Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist: Gegenüber Docetaxel ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
- Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist: Gegenüber der Best-Supportive-Care ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Nivolumab (NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie)

Nivolumab (Opdivo®) besitzt seit Juli 2015 die Zulassung zur Therapie des vorbehandelten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)¹ mit plattenepithelialer Histologie. Dieses Anwendungsgebiet wurde nun auch auf Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie erweitert. Außerdem ist Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC)² sowie des Melanoms angezeigt.

Bei dem Wirkstoff handelt es sich um einen humanen monoklonalen IgG4-Antikörper, der gegen das transmembranöse Rezeptormolekül PD-1 gerichtet ist und die T-Zellreaktionen inklusive der Tumorabwehrreaktionen forciert.

Nivolumab wird entsprechend des Körpergewichtes dosiert alle zwei Wochen intravenös verabreicht. Solange ein klinischer Nutzen besteht und keine schweren Komplikationen einen Therapieabbruch erfordern, soll die Behandlung fortgesetzt werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im Oktober 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Nivolumab im neuen Anwendungsgebiet „lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie“³. Je nach Mutationsstatus wurden verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) festgelegt: Docetaxel oder Pemetrexed für alle Patienten, Gefitinib oder Erlotinib für Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation und Crizotinib für Patienten mit aktivierender ALK-Mutation. Für Patienten, für die diese Therapeutika nicht angezeigt sind, wird eine Therapie nach dem Prinzip „Best-Supportive-Care“ (BSC) empfohlen.

- Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib angezeigt ist: Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie beschränkt sich auf den Vergleich zwischen Nivolumab und Docetaxel. Für die anderen zVT liegen keine Daten vor. Die Studienergebnisse zeigen eine moderate Verlängerung der medianen Überlebensdauer um durchschnittlich 2,8 Monate. Außerdem ergaben sich Anhaltspunkte für positive Effekte von Nivolumab auf Krankheits-symptomatik und Gesundheitszustand. Schwerwiegende sowie schwere Nebenwirkungen waren in der Nivolumab-Gruppe signifikant reduziert, ebenso wie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Ein weiteres relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung stellt der Hinweis auf eine Effektmodifikation der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen durch den PD-L1-Status dar. Patienten mit einer stärkeren PD-L1-Expression scheinen mit höherer Wahrscheinlichkeit von einer Therapie mit Nivolumab zu profitieren. Es liegen jedoch Hinweise auf eine zeitliche Dynamik sowie heterogene Verteilung der PD-L1-Expression innerhalb des Tumorgewebes vor. Darüber hinaus stammen die Ergebnisse der Biopsien aus der Anamnese der Erstlinie. Diese Faktoren erschweren Rückschlüsse auf den genauen Einfluss des PD-L1 Status und erlauben keine konkreten Aussagen. Insgesamt sieht der G-BA einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Nivolumab gegenüber der zVT mit Docetaxel.
- Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib nicht angezeigt ist: Für diese Patienten wurden keine Daten im Vergleich zur zVT BSC vorgelegt. Daher gilt ein **Zusatznutzen als nicht belegt**.

Die Jahrestherapiekosten für eine Behandlung mit Nivolumab betragen 98.823,92 €, für die zVT je nach Wirkstoff zwischen 22.596,40 € für Docetaxel und 74.046,33 € für Crizotinib.

¹ NSCLC engl. "Non small cell lung carcinoma"

² RCC engl. „Renal cell carcinoma“

³ <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/186/#tab/beschluesse>

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 20.10.2016 zur Nutzenbewertung von Nivolumab (Opdivo®) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit nicht-plattenepithelialer Histologie zu folgendem Ergebnis:

- Für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib angezeigt ist, wurde ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber Docetaxel festgestellt.
- Für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib nicht angezeigt ist, gilt ein **Zusatznutzen** gegenüber BSC als **nicht belegt**.



Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Nivolumab (RCC)

Nivolumab (Opdivo®) besitzt seit April 2016 die Zulassung zur monotherapeutischen Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC)¹ für bereits vortherapierte erwachsene Patienten. Darüber hinaus ist es indiziert für die Therapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms sowie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)².

Bei dem Wirkstoff handelt es sich um einen humanen monoklonalen IgG4-Antikörper, der gegen das transmembranöse Rezeptormolekül PD-1 gerichtet ist und die T-Zellreaktionen inklusive der Tumorabwehrreaktionen forciert. Nivolumab wird entsprechend des Körpergewichtes dosiert alle zwei Wochen intravenös verabreicht. Solange ein klinischer Nutzen besteht und keine schweren Komplikationen einen Therapieabbruch erfordern, soll die Behandlung fortgesetzt werden.

Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im Oktober 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebietes fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom³. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde für Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie Everolimus festgelegt. Nach Vortherapie mit Temezirolimus ist Sunitinib die zVT.

- Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Studiendaten lassen sich positive Effekte auf Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen gegenüber der zVT mit Everolimus ableiten. Die Behandlung mit Nivolumab verlängerte das Gesamtüberleben signifikant um durchschnittlich 5,4 Monate, was als eine deutliche Verbesserung mit beträchtlichem Ausmaß bewertet wurde. Sowohl die krankheitsbezogene Symptomatik als auch der Gesundheitszustand verschlechterten sich unter der Behandlung mit Nivolumab signifikant langsamer als unter Everolimus. Außerdem kam es zu weniger Therapieabbrüchen aufgrund von schweren unerwünschten Ereignissen. Aussagen bezüglich der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität können aufgrund fehlender Daten nicht getroffen werden. Insgesamt erfolgte die Beurteilung mit der Bewertung „**Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**“.
- Für Patienten nach Vortherapie mit Temezirolimus wurden keine Daten im Vergleich zur zVT mit Sunitinib vorgelegt, sodass hier keine Bewertung vorgenommen werden konnte. Ein **Zusatznutzen** gilt damit als **nicht belegt**.

Die Jahrestherapiekosten für eine Therapie mit Nivolumab betragen 98.823,92 €, für die zVT mit Everolimus 53.738,75 € und für die zVT mit Sunitinib 49.618,69 €.

¹RCC engl. „Renal cell carcinoma“

²NSCLC engl. „Non small cell lung carcinoma“

³<https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2731/>

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 20.10.2016 zur Nutzenbewertung von Nivolumab (Opdivo®) zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie zu folgendem Ergebnis:

- Für Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie ergibt sich gegenüber einer Therapie mit Everolimus ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- Für Patienten nach Vortherapie mit Temezirolimus gilt ein **Zusatznutzen** gegenüber Sunitinib als **nicht belegt**.

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Nivolumab (Behandlung des Melanoms in Kombination mit Ipilimumab)

Nivolumab (Opdivo®) besitzt seit Juni 2015 die Zulassung als Monotherapie für die Behandlung des fortgeschrittenen (metastasierten oder nicht resezierbaren) Melanoms. Diese wurde erweitert, sodass nun auch die Kombination mit dem Wirkstoff Ipilimumab eine mögliche Therapieoption darstellt.

Bei Nivolumab handelt es sich um einen humanen monoklonalen IgG4-Antikörper, der gegen das transmembranöse Rezeptormolekül PD(programmed death)-1 gerichtet ist und die T-Zellreaktionen inklusive der Tumorabwehrreaktionen verstärkt. Diese Wirkung wird durch Ipilimumab forciert. Bei dem Wirkstoff handelt es sich um einen monoklonalen IgG1-Antikörper, der an den Rezeptor CTLA-4¹ an der Oberfläche von T-Lymphozyten bindet und so die Aktivität der Immunzellen verstärkt.

Nivolumab und Ipilimumab werden entsprechend des Körpergewichtes dosiert und nacheinander intravenös verabreicht. Während der ersten Phase der Behandlung werden beide Substanzen viermal direkt nacheinander alle drei Wochen gegeben. Weiterführend wird Nivolumab in der zweiten Behandlungsphase allein im zweiwöchigen Rhythmus angewendet. Solange ein klinischer Nutzen besteht und der Patient die Behandlung verträgt, soll sie fortgesetzt werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte am 15.12.2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms.² Die Bewertung von Nivolumab berücksichtigte drei Patientengruppen:

- Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor (zweckmäßige Vergleichstherapie (zvT): Vemurafenib, Vemurafenib plus Cobimetinib oder Dabrafenib plus Trametinib): Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte keine geeignete Studie vor, die eine Bewertung gegenüber der zvT ermöglicht. Daher gilt ein **Zusatznutzen als nicht belegt**.
- Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp-Tumor (zvT: Monotherapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab). Der pU legte zu dieser Fragestellung zwei Studien vor. Die Ergebnisse aus der Studie CA209-067 beziehen sich auf einen Vergleich einer Monotherapie mit Ipilimumab versus die Kombination von Ipilimumab plus Nivolumab. Dieses Vorgehen berücksichtigt nicht die durch den G-BA benannte zvT, da Ipilimumab aufgrund der vorliegenden Evidenz keine zweckmäßige Therapieoption darstellt. Diese Problematik besteht außerdem für die eingereichte Studie CA209-069, sodass ausgehend von den vorliegenden Daten keine abschließende Bewertung möglich ist. Der **Zusatznutzen** gilt daher als **nicht belegt**.
- Vorbehandelte Patienten (zvT: patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie): Der pU legte keine Studie vor, die für eine Bewertung geeignet ist. Daher ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

¹ Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Antigen-4

² www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/179/#tab/beschluesse



Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Nivolumab (Behandlung des Melanoms in Kombination mit Ipilimumab)

Die Jahrestherapiekosten für die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab betragen 155.133,04 €. Bezüglich der jeweiligen zVT ergeben sich folgende Kosten pro Jahr:

- für Vemurafenib allein 93.108,37 €, für Vemurafenib plus Cobimetinib 180.952,49 € und für Trametinib plus Dabrafenib 142.563,65 €
- für eine Monotherapie mit Nivolumab 98.823,92 € und für eine Therapie mit Pembrolizumab 134.450,96 €
- für eine patientenindividuelle Therapie liegen die Kosten je nach Wirkstoff zwischen 3.940,07 € und 180.952,49 €.



Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 15.12.2016 zur Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms zu folgenden Ergebnissen:

- Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor: Im Vergleich zu Vemurafenib, Vemurafenib plus Cobimetinib oder Dabrafenib plus Trametinib ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor: Im Vergleich mit Nivolumab oder der Behandlung mit Pembrolizumab ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- Vorbehandelte Patienten: Im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Pertuzumab (Perjeta®) hat seit Juli 2015 in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie auch die Zulassung für die neoadjuvante Behandlung von Frauen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inflammatorischem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko. Bereits seit März 2013 ist Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom zugelassen (Voraussetzung: keine vorherige anti-HER2- oder Chemotherapie). In der ersten Nutzenbewertung für Pertuzumab kam der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) zu dem Ergebnis, dass ein beträchtlicher Zusatznutzen nur für Patientinnen mit viszerale Metastasen belegt ist. Für die anderen Patientinnengruppen (nicht-viszerale Metastasen, rezidivierendes, inoperables Mammakarzinom) wurde kein Zusatznutzen festgestellt.¹



Pertuzumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der spezifisch an die extrazelluläre Dimerisierungsdomäne des menschlichen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptorproteins 2 (HER2) bindet. Dadurch hemmt Pertuzumab intrazelluläre Signalübertragungswege, was zum Wachstumsstopp bzw. zur Apoptose der Tumorzelle führen kann. Für die neoadjuvante Behandlung sollte Pertuzumab über 3 bis 6 Zyklen in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie i.v. verabreicht werden.

Für das neue Anwendungsgebiet veröffentlichte der G-BA im Februar 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung.² Basis der Bewertung waren die Daten der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten vierarmigen NeoSphere-Studie: Relevant war nur der Vergleich Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Trastuzumab + Docetaxel. Bei der pathologisch gesicherten Komplettremission (primärer Endpunkt) gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Pertuzumab. Der G-BA zog diesen Surrogatendpunkt aufgrund unzureichender Validierung allerdings nicht zur Bewertung heran. Ein Nachteil von Pertuzumab zeigte sich beim Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – wegen geringer Fallzahlen und unklarer Kausalität ließ der G-BA dies für die Gesamtbewertung jedoch unberücksichtigt. In allen anderen Endpunkten konnten keine Unterschiede nachgewiesen werden. In der Gesamtbetrachtung ist ein **Zusatznutzen** von Pertuzumab **nicht belegt**.

Die Jahrestherapiekosten für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel betragen 23.665,34 € - 45.075,66 €. Für die herangezogene zVT liegen die Kosten zwischen 12.503,43 € und 24.207,33 € (ohne Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen wie Herstellungskosten oder anti-emetische Therapie).³

¹Beschluss erstzugelassenes Anwendungsgebiet: www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/65/#tab/beschluesse

²Beschluss neues Anwendungsgebiet: www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/188/#tab/beschluesse

³Jahrestherapiekosten für weitere Therapie-Varianten finden sich im Beschluss.

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 18.02.2016 zur Nutzenbewertung von Pertuzumab zur neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inflammatorischem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel zu folgendem Ergebnis:

Im Vergleich mit der Kombination Trastuzumab und Docetaxel ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Alirocumab

Alirocumab (Praluent®) ist seit September 2015 für Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie begleitend zu einer diätetischen Therapie zugelassen. Dabei kann es in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und zusätzlich anderen lipidsenkenden Therapien bei solchen Patienten eingesetzt werden, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis das angestrebte LDL-C-Ziel nicht erreichen. Zudem kann es als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien für Patienten mit Statin-Intoleranz oder mit Kontraindikationen gegen ein Statin verordnet werden.

Alirocumab ist nach Evolocumab der zweite Vertreter der PCSK9-Hemmer (Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9). Der humane monoklonale Antikörper unterbindet den PCSK9-vermittelten Abbau der LDL-Rezeptoren in der Leber. Ansteigende LDL-Rezeptorspiegel führen durch vermehrte Aufnahme von LDL in die Leber zu einer Senkung des LDL-Cholesterins im Serum. Alirocumab wird alle zwei Wochen (75 oder 150 mg) subkutan verabreicht. Im Ergebnis führt Alirocumab zu einer signifikanten Senkung der LDL-Cholesterinwerte. Eine Wirkung auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher jedoch noch nicht nachgewiesen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im Mai 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Alirocumab¹ für folgende Patientengruppen:

a) Patienten, bei denen eine Statin-Therapie infrage kommt: Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung ausgewählt. Vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurden insgesamt 9 Studien vorgelegt, von denen der G-BA nur die COMBO II Studie für die Nutzenbewertung heranzog. Bei den anderen Studien war entweder als Vergleichstherapie nicht die maximal zugelassene bzw. tolerierte Statin-Dosierung gewählt worden und/oder eine Anpassung auf die Höchstdosis war im Studienverlauf nicht vorgesehen. Bei der COMBO II Studie handelt es sich um eine 104-wöchige Studie mit insgesamt 720 Patienten, die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen war. Der pU stellte die Daten nach einer Behandlung über 52 Wochen zur Verfügung. Allerdings konnten hierbei nur die Ergebnisse für eine Teilpopulation von 259 Patienten ausgewertet werden, da bei den anderen Patienten die zVT nicht adäquat berücksichtigt worden war. Bei den Patienten der Interventionsgruppe konnte nach der Anwendung von Alirocumab eine deutliche Senkung des LDL-C-Wertes um durchschnittlich 51,3% gezeigt werden. Allerdings schlug sich dieses Ergebnis nicht als Nutzen bei den patientenrelevanten Endpunkten wie Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse und Nebenwirkungen nieder. Somit konnte ein **Zusatznutzen nicht belegt** werden.

b) Patienten, bei denen eine Statin-Therapie aufgrund von Statin-Intoleranz oder von Kontraindikationen nicht infrage kommt: Als zVT wurden andere Lipidsenker wie Fibrate, Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer als Monotherapie und eine diätetische Therapie zur Lipidsenkung bestimmt. Der pU legte zwei Studien vor, von denen die eine (ALTERNATIVE) aufgrund der Behandlung mit einem Statin als VT nicht berücksichtigt werden konnte. Die zweite Studie war die bereits erwähnte COMBO II Studie, die noch nicht abgeschlossen ist. Damit ist ein **Zusatznutzen** aufgrund fehlender Daten auch für diese Patientengruppe **nicht belegt**.

c) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind: Als zVT wurde die LDL-Apherese als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen bestimmt. Hier legte der pU die Studie ESCAPE vor, die aber aufgrund von Unsicherheiten bei den gewählten Endpunkten als nicht geeignet eingestuft wurde. Ein **Zusatznutzen** ist daher **auch in diesem Anwendungsbereich nicht belegt**.

Unabhängig von der Nutzenbewertung leitete der G-BA am 26.04.2016 ein Stellungnahmeverfahren für Alirocumab zur Änderung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie ein (Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse). Damit wäre der Wirkstoff nicht verordnungsfähig, solange er mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern wie Statinen, Fibraten, Anionenaustauschern oder Cholesterinresorptionshemmern verbunden ist. Ausgenommen sind Hochrisikopatienten, wenn beispielsweise eine progrediente vaskuläre Erkrankung vorliegt, die therapierefraktär ist, und daher eine Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht.² Die Jahrestherapiekosten für Alirocumab betragen zwischen 8.930,65 € (Monotherapie) bis zu 12.037,35 € (medikamentöse Kombinationstherapie). Eine lipidsenkende Standardtherapie kostet je nach Wirkstoff zwischen 77,27 € und 3.106,70 €. Eine LDL-Apherese kostet zwischen 23.003,50 € und 67.276,56 €.

¹ www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/199/#tab/beschluesse

² www.g-ba.de/informationen/beratungsthemen/#details/2495:2575



Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 04.05.2016 zur Nutzenbewertung von Alirocumab zu folgenden Ergebnissen:

- Für Patienten mit einer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischten Dyslipidämie ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Evolocumab (Repatha®) ist seit Juli 2015 für folgende Anwendungsgebiete zugelassen:

1) Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Evolocumab wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu einer diätetischen Therapie angewendet:

- in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und zusätzlich anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder mit Kontraindikationen gegen ein Statin.

2) Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Evolocumab wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

Evolocumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper und ein Inhibitor der PCSK9 (Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9). Dadurch unterbindet er den PCSK9-vermittelten Abbau des LDL-Rezeptors. Ansteigende LDL-Rezeptorspiegel in der Leber führen durch vermehrte Aufnahme von LDL in die Leber zu einer Senkung des LDL-Cholesterins im Serum. Evolocumab wird je nach Indikation alle zwei Wochen (140 oder 420 mg) oder alle vier Wochen (420 mg) subkutan verabreicht. Evolocumab führt zu einer signifikanten Senkung der LDL-Cholesterinwerte. Eine Wirkung auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher jedoch noch nicht nachgewiesen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im März 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Evolocumab¹ für folgende Patientengruppen:

1) Hypercholesterinämie (heterozygote familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie

- a) Patienten, bei denen eine Statin-Therapie infrage kommt: Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung ausgewählt. Vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurde die 12-wöchige LAPLACE-2-Studie vorgelegt. Die Studie war jedoch nicht für eine Nutzenbewertung geeignet, da zum einen die zVT nicht adäquat umgesetzt wurde und zum anderen die Studiendauer von 12 Wochen vor dem Hintergrund einer chronischen Erkrankung zu kurz war. Laut EMA-Richtlinie wird bei chronischen Erkrankungen eine Studiendauer von mindestens einem Jahr empfohlen.² Deshalb konnte ein **Zusatznutzen nicht belegt** werden.
- b) Patienten, bei denen eine Statin-Therapie aufgrund von Statin-Intoleranz oder von Kontraindikationen nicht infrage kommt: Als zVT wurden andere Lipidsenker als Statine wie Fibrate, Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer als Monotherapie und eine diätetische Therapie zur Lipidsenkung bestimmt. Der pU legte die 12-wöchige GAUSS-2-Studie vor. Diese war jedoch für die Bewertung nicht geeignet, da nicht alle Patienten in der Vergleichsgruppe die geforderte Monotherapie, sondern zum Teil eine Kombinationstherapie erhielten. Auch hier war die Studiendauer zu kurz in Bezug auf die Richtlinien der EMA². Deshalb konnte auch in dieser Indikation ein **Zusatznutzen nicht belegt** werden.



Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Evolocumab

- c) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind: Als zVT wurde die LDL-Apherese als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie bestimmt. Hier legte der pU keine geeigneten Daten vor. Ein **Zusatznutzen** ist daher **nicht belegt**.

2) Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

- a) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind: Als zVT wurde eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung bestimmt. Der pU legte die 12-wöchige TESLA-Studie vor. Die Studie war jedoch nicht geeignet, da zum einen die zVT nicht adäquat umgesetzt wurde. Die Patienten waren stabil auf die medikamentöse Therapie eingestellt, was offen lässt, ob die zVT als eine „maximal tolerierbare Therapie“ durchgeführt wurde. Zum anderen war die Studiendauer von 12 Wochen vor dem Hintergrund einer chronischen Erkrankung zu kurz, da laut EMA-Richtlinie eine Studiendauer von mindestens einem Jahr empfohlen wird.² Deshalb konnte ein **Zusatznutzen nicht belegt** werden.
- b) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten bzw.
- c) die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten:
Als zVT wurde die LDL-Apherese als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie bestimmt. Hier legte der pU keine geeigneten Daten vor. Ein **Zusatznutzen** ist daher **nicht belegt**.

Unabhängig von der Nutzenbewertung leitete der G-BA am 09.02.2016 ein Stellungnahmeverfahren für Evolocumab zur Änderung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie (Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) ein. Damit wäre der Wirkstoff nicht verordnungsfähig, solange er mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern wie Statinen, Fibraten, Anionenaustauschern oder Cholesterinresorptionshemmern verbunden ist. Ausgenommen sind Hochrisikopatienten, wenn beispielsweise eine progrediente vaskuläre Erkrankung vorliegt, die therapierefraktär ist, und eine Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht.³

Die Jahrestherapiekosten für Evolocumab betragen zwischen 8.930,65 € (Monotherapie) bis zu 29.898,66 € (medikamentöse Kombinationstherapie). Eine lipidsenkende Standardtherapie kostet je nach Wirkstoff zwischen 77,27 € und 3.106,70 €. Eine LDL-Apherese kostet zwischen 23.003,50 € und 62.948,60 €.

1 www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/189/#tab/beschluesse

2 Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders, 19. Dezember 2013 www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500159540.pdf

3 www.g-ba.de/informationen/beratungsthemen/2495/

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 09.03.2016 zur Nutzenbewertung von Evolocumab zu folgenden Ergebnissen:

- Für Patienten mit einer Hypercholesterinämie (heterozygote familiär und nicht-familiär) oder gemischten Dyslipidämie ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- Für Patienten mit einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Der Wirkstoff Ospemifen (Senshio®) ist seit Januar 2015 zur Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie bei postmenopausalen Frauen zugelassen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht infrage kommt.

Ospemifen ist ein selektiver Estrogenrezeptor-Modulator (SERM). Der Wirkstoff und sein Hauptmetabolit binden an Estrogenrezeptoren. Dies führt sowohl zur Aktivierung als auch zur Blockade bestimmter estrogener Signalwege. In der Vagina wirken Ospemifen und sein Hauptmetabolit estrogenähnlich und regen sowohl die Zellreifung als auch die Schleimbildung des Scheidenepithels an.

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 60 mg Ospemifen, die jeweils zur selben Tageszeit zusammen mit Nahrung eingenommen werden sollte. Dabei erhöht die Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit die Bioverfügbarkeit. Weiterhin gilt zu beachten, dass mindestens einmal jährlich Nutzen und Risiko der Therapie abgewogen werden sollten, da die langfristige Anwendung von SERM möglicherweise mit Risiken wie Endometriumhyperplasie, Schlaganfall und venöser Thromboembolie in Zusammenhang steht.

Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im Oktober 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Ospemifen¹. Als zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) wurden Best-Supportive-Care (BSC) oder eine systemische Hormontherapie aus einer Kombination von Estrogen und Gestagen bei Frauen mit intaktem Uterus bzw. nur Estrogen bei Frauen ohne Uterus festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte drei randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) und zwei Verlängerungsstudien (basierend auf einer der durchgeführten RCT) vor. Der G-BA kommt zu dem Schluss, dass die vorgelegten Daten nicht berücksichtigt werden können, da aus verschiedenen Gründen an der Aussagekraft der Studienergebnisse Zweifel bestehen. Die zVT wurde nicht hinreichend umgesetzt, da Ospemifen zum Teil mit Placebo verglichen wurde und auch die Verwendung eines Gleitmittels nicht als bestmögliche und patientenindividuelle Behandlung verstanden werden kann. Außerdem war die Anzahl der Patientinnen, die dem tatsächlichen Anwendungsgebiet entsprachen, zu klein. Darüber hinaus legte der pU die Übertragbarkeit der Studiendaten auf die Zielpopulation nicht ausreichend dar. Folglich wurde der **Zusatznutzen** von Ospemifen gegenüber der zVT aufgrund mangelnder Datenlagen als **nicht belegt** eingestuft.

Die Jahrestherapiekosten für Ospemifen betragen 895,42 €, für die zVT mit einem systemisch-wirksamen Estrogen 36,24 – 126,23 € und für die Kombination aus Estrogen und Gestagen 116,24 – 242,46 €.

¹ <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/228/#tab/beschluesse>

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 20. Oktober 2016 zur Nutzenbewertung von Ospemifen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht infrage kommt, zu folgendem Ergebnis:

Gegenüber Best-Supportive-Care oder einer systemischen Hormontherapie ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Die Wirkstoffkombination Tiotropium/Olodaterol (Spiolto® Respimat®) ist seit Juli 2015 als Bronchodilatator für erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zugelassen. Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 5 µg Tiotropium und 5 µg Olodaterol, entsprechend der Inhalation von 2 Hüben.

Tiotropium ist ein lang wirksames Anticholinergikum und wird als Bronchodilatator bei Patienten mit COPD oder Asthma eingesetzt. Olodaterol ist ein bronchienerweiternder Wirkstoff aus der Gruppe der langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im Februar 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination¹. Basis der Bewertung waren die beiden vom Hersteller vorgelegten fünfarmigen Zulassungsstudien TONADO 1 und TONADO 2. Der Zusatznutzen wurde bei zwei Patientengruppen mit unterschiedlichen COPD-Schweregraden gegenüber den entsprechend zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) untersucht:

- Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV1^2 < 80 \%$ Soll): entspricht der COPD-Stufe II der NVL³
- zVT: Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen
- Gegenüber der Monotherapie mit Tiotropium fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Es gab allerdings unter der Wirkstoffkombination weniger Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Deshalb stellte der G-BA einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** fest.
- Patienten mit darüber hinausgehenden Schweregraden ($30 \% \leq FEV1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV1 < 30 \%$ oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr: entspricht den Stufen III und IV der NVL
- zVT: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen und zusätzlich inhalative Corticosteroide (ICS)
- In der Meta-Analyse (jedoch nicht in den Einzelstudien) zeigte sich ein Nachteil für Tiotropium/Olodaterol: Schwere Exazerbationen traten häufiger als unter der Monotherapie mit Tiotropium auf. Für andere Endpunkte konnten keine Unterschiede festgestellt werden. Insgesamt stellte der G-BA für diese Patientenpopulation einen **Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen** fest.

Der Beschluss ist auf sechs Monate befristet: Die eingereichten Studien würden auch einen Vergleich gegenüber Olodaterol als zVT zulassen – somit ermöglicht der G-BA dem pharmazeutischen Unternehmer, diese Auswertungen in einem neuen Dossier einzureichen.

Die Jahrestherapiekosten betragen für Tiotropium/Olodaterol 917,93 € und für Tiotropium 659,32 €. Die Kosten für langwirksame Beta-2-Sympathomimetika liegen zwischen 259,88 € und 540,52 € pro Jahr, die Kosten für ICS⁴ zwischen 108,47 € und 247,85 €.

¹www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/183/#tab/beschluesse

²FEV1: expiratorische Einsekundenkapazität

³Nationale VersorgungsLeitlinie (wird derzeit überarbeitet)

⁴Kosten zusätzlich zu Tiotropium/Olodaterol und zVT



Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 04.02.2016 zur Nutzenbewertung von Tiotropium/Olodaterol (Spiolto® Respimat®) zu folgenden Ergebnissen:

- Für Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ergibt sich für die Wirkstoffkombination im Vergleich zu Tiotropium ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.
- Für Patienten mit darüber hinausgehenden Schweregraden, die zusätzlich ICS erhalten, ist die Wirkstoffkombination Tiotropium/Olodaterol dem Monopräparat Tiotropium unterlegen. Es ergibt sich daher ein **Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen**.

Zusammenfassung für Ärzte: Zur Wirkstoffkombination Empagliflozin/Metformin

Die fixe Wirkstoffkombination Empagliflozin/Metformin (Synjardy®) ist seit März 2016 für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in unterschiedlichen Stärken auf dem deutschen Markt. Empagliflozin gehört zur Gruppe der renalen Natrium-Glucosetransporter-Hemmstoffe (SGLT-2-Hemmstoffe) und verringert die Wiederaufnahme von Glucose aus dem Harn. Dadurch wird mehr Glucose mit dem Harn ausgeschieden. Das Biguanid Metformin hemmt die Gluconeogenese in der Leber und erhöht die Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur. Die Wirkstoffkombination kann zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten eingesetzt werden,



- die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind,
- die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind und
- die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.

Im September 2016 veröffentlichte der G-BA seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Empagliflozin/Metformin.¹ In diese Bewertung floss ein zweiter Datenschnitt der bereits in der ersten Nutzenbewertung des Monopräparates Empagliflozin vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Studie 1245.28 ein. Dabei handelt es sich um eine zweiarmlige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte klinische Studie mit 1.549 Patienten. Der neue Datenschnitt fand in Woche 208 statt. Zusätzlich legte der pU zwei indirekte Vergleiche I (Brückenkomparator: 25 mg Empagliflozin plus Metformin) und II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg plus Metformin) vor, in denen Empagliflozin in einer Dosis von 10 mg Bestandteil der Interventionstherapie war.

Des Weiteren wurde die EMPA-REG-Outcome-Studie berücksichtigt, eine randomisierte, dreiarmlige, placebokontrollierte, doppelblinde und multizentrische Studie, in die 7.028 Patienten über einen Zeitraum von 242 Wochen eingeschlossen wurden. In dieser Studie wurden jedoch ausschließlich Patienten mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung und bisher unzureichender Blutzuckerkontrolle untersucht. Der G-BA entschloss sich daher, eine separate Bewertung für die Patientengruppe mit und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung vorzunehmen. Insgesamt umfasst die Bewertung folgende sechs Patientengruppen mit drei verschiedenen Therapieregimen:

- a) Zweifachkombination Empagliflozin mit Metformin bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin unzureichend eingestellt sind
 - a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung
 - a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren
- b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit diesen anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer mit Insulin) unzureichend eingestellt sind
 - b1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung
 - b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren
- c) Kombinationstherapie mit Insulin bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit Insulin unzureichend eingestellt sind
 - c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung
 - c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren

¹www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/221/#tab/beschluesse

Zusammenfassung für Ärzte: Zur Wirkstoffkombination Empagliflozin/Metformin

Als zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) wurden in Gruppe a) Sulfonylharnstoffe plus Metformin und in den Gruppen b) und c) Metformin plus Humaninsulin festgelegt.

Für die Patienten der Gruppe a1) konnte ein **Zusatznutzen nicht belegt werden**, da der pU zu mehreren patientenrelevanten Endpunkten der Studie 1245.28 wie kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall keine Auswertungen vorlegte. Weiterhin fehlten Auswertungen unter anderem zu spezifischen unerwünschten Wirkungen wie z.B. Erkrankungen der Niere und Harnwege. Auch die beiden indirekten Vergleiche I und II konnten nicht berücksichtigt werden, da entweder die Auswertung unvollständig oder die Studien inhaltlich nicht ausreichend ähnlich waren.

Für die Patienten der Gruppe b1) und c1) wurden keine Daten vorgelegt. Deshalb ist hier ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Für die Bewertung des Zusatznutzens bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung zog der pU die Daten der Gesamtpopulation der EMPA-REG-Outcome-Studie heran. In dieser Studie wurde jedoch nur eine Teilpopulation von 66 % der Patienten mit einer Kombination von mindestens 1.700 mg Metformin plus Empagliflozin behandelt. Da der pU nicht nachgewiesen hat, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die relevante Teilpopulation übertragbar sind, ist für die Patienten der Gruppen a2), b2) und c2) **ein Zusatznutzen nicht belegt**.

Die Jahrestherapiekosten betragen für die fixe Kombination Empagliflozin/Metformin 770,33 €. Für Metformin liegen sie zwischen 63,75 € und 66,47 € und für Sulfonylharnstoffe je nach Wirkstoff zwischen 13,03 € und 152,29 €. Eine konventionelle Therapie mit Humaninsulin kostet zwischen 378,99 € und 757,97 € pro Jahr. Dazu kommen noch Kosten für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln.

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 1. September 2016 zur Nutzenbewertung der fixen Wirkstoffkombination Empagliflozin/Metformin sowohl bei Patienten mit als auch ohne einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung zu folgenden Ergebnissen:

- Für die Therapie mit Empagliflozin/Metformin **ist ein Zusatznutzen** im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen plus Metformin **nicht belegt**.
- Für Patienten, die Empagliflozin/Metformin in Kombination mit einem anderen Antidiabetikum außer Insulin erhalten, **ist ein Zusatznutzen** im Vergleich zur Therapie mit Metformin plus Humaninsulin **nicht belegt**.
- Für Patienten, die Empagliflozin/Metformin in Kombination mit Insulin erhalten, **ist ein Zusatznutzen** im Vergleich zur Therapie mit Metformin plus Humaninsulin **nicht belegt**.

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet)

Dabrafenib (Tafinlar®) ist seit August 2015 in Kombination mit Trametinib (Mekinist®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen. Als Monotherapie ist es für die gleiche Indikation bereits seit August 2013 auf dem Markt.¹ In der Nutzenbewertung der Monotherapie kam der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Vemurafenib nicht belegt ist.²

Bei Melanomen und anderen Krebsarten ist der MAP³-Kinase-Signaltransduktionsweg häufig durch mutierte BRAF-Formen überaktiviert, welche unter anderem MEK⁴-Kinasen aktivieren und so zu einem Wachstum der Tumorzelle führen.

Dabrafenib als Inhibitor der RAF⁵-Kinasen und Trametinib als Inhibitor der MEK-Kinasen wirken hemmend auf die Signalübertragung und damit auf das Wachstum der Tumorzellen (duale Hemmung).

Dabrafenib wird zweimal täglich in einer Dosis von 150 mg eingenommen (sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie). Beim Auftreten von Nebenwirkungen können eine vorübergehende Unterbrechung, eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein. Dosisanpassungen auf eine Dosis von weniger als 50 mg zweimal täglich werden nicht empfohlen. Die Behandlung soll so lange weitergeführt werden, bis die Patienten keinen Nutzen mehr davon haben oder inakzeptable Toxizitäten auftreten.

Für das neue Anwendungsgebiet veröffentlichte der G-BA im März 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib für die Behandlung des Melanoms.⁶ Als zVT wurde Vemurafenib festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer legte Daten aus der COMBI-v(MEK116513)-Studie vor, die aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit vorzeitig beendet wurde. Es zeigten sich gegenüber der zVT Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der Morbidität, der Lebensqualität und der Nebenwirkungen (schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 ; gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen; Erkrankungen der Haut und des Unterhautstützgewebes; Skelettmuskel-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen). Bei „schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen“ und „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ zeigte sich ein Nachteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber Vemurafenib. Auch für „Fieber und Schüttelfrost“ zeigte sich ein potenzieller Nachteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombination, der jedoch nur qualitativ interpretierbar war, da die Beobachtungszeiträume in den Behandlungsarmen unterschiedlich waren.⁷ Dies führte zu einem **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Die Jahrestherapiekosten für die Kombinationstherapie Dabrafenib + Trametinib betragen 196.129,59 €, die entsprechenden Kosten für die zVT mit Vemurafenib 93.108,37 €

¹Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib bei Patienten mit Melanom vom BRAF-Wildtyp ist nicht belegt, daher sollte Dabrafenib nicht bei Patienten mit Melanom vom BRAF-Wildtyp angewendet werden.

²www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/80/#tab/beschlusse

³mitogen-activated protein

⁴Synonym für mitogen-activated protein kinase kinase

⁵rapidly accelerated fibrosarcoma

⁶www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/191/#tab/beschlusse

⁷Da die Studienpopulation ausschließlich nicht-vorbehandelte Patienten umfasste, ist unklar, ob die Ergebnisse auf vorbehandelte Patienten übertragen werden können.



Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 17.03.2016 zur Nutzenbewertung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit einer BRAF-V600-Mutation zu folgendem Ergebnis: Im Vergleich mit Vemurafenib gibt es einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Zusammenfassung für Ärzte: Zur Wirkstoffkombination Insulin degludec/Liraglutid (neues Anwendungsgebiet)

Die Wirkstoffkombination Insulin degludec/Liraglutid (Xultophy®) hat seit Juni 2015 auch die Zulassung zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, bei denen orale Antidiabetika (OAD) in Kombination mit einem GLP-1 (glucagon-like peptide 1)-Rezeptor-Agonisten den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend kontrollieren. Insulin degludec gehört in die Gruppe der Basalinsulin-Analoga. Liraglutid ist ein GLP-1-Analogon, das an den GLP-1-Rezeptor bindet und die Wirkung des Inkretinhormons nachahmt. Bereits seit September 2014 ist Insulin degludec/Liraglutid für die gleiche Indikation bei Versagen einer Therapie mit OAD allein oder in Kombination mit Basalinsulin zugelassen. Die Wirkstoffkombination wird einmal täglich entsprechend des Bedarfs des Patienten subkutan injiziert und muss gemäß Zulassung immer mit OAD kombiniert werden.



Wegen der Zulassungserweiterung war eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für das neu zugelassene Anwendungsgebiet durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) notwendig, die im Februar 2016 veröffentlicht wurde¹. In den bisherigen Bewertungen des G-BA konnten weder für Insulin degludec als Monopräparat (Tresiba®) noch für Insulin degludec/Liraglutid (für die zuerst zugelassenen Anwendungsgebiete) ein Zusatznutzen festgestellt werden.

Für die Kombination von Insulin degludec/Liraglutid mit OAD – wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten nicht ausreichend ist – gilt als zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin plus Humaninsulin (bzw. Humaninsulin alleine, wenn Metformin nicht eingesetzt werden kann).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) konnte keine direkte Vergleichsstudie vorlegen. Für einen indirekten Vergleich wurde nur eine Studie für die Kombination Insulin degludec/Liraglutid benannt. Eine passende Studie für die zVT wurde vom pU dagegen nicht gefunden. Da somit für die Bewertung keine relevanten Daten vorlagen, ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Die Jahrestherapiekosten für eine Therapie mit Xultophy® plus Metformin betragen 2.699,27-3.593,85 €, für eine Therapie mit Humaninsulin (NPH-Insulin) plus Metformin 412,23-857,67 €. Eine reine Insulintherapie kostet 378,99-757,97 €.

¹www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/182/#tab/beschluesse

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 04.02.2016 zur Nutzenbewertung von Insulin degludec/Liraglutid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, bei denen OAD in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend kontrollieren, zu folgendem Ergebnis:

Gegenüber der Therapie mit Humaninsulin plus Metformin oder Humaninsulin allein ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.