
Innovationsreport 2020

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



Herausgeber: Gerd Glaeske

Erstellt mit freundlicher Unterstützung der
Techniker Krankenkasse (TK)



Herausgeber
Prof. Dr. Gerd Glaeske

Experten für ausgewählte Kapitel

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

Autoren

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

unter Mitarbeit von

Esra Aksoy, Friederike Höfel, Berit Marquardt, Linda Richter, Marle Wilhelm

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

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

Glossar	7
Vorwort zum Innovationsreport 2020	15
Vorwort des Herausgebers.....	17
1 Einleitung.....	19
2 Ziele und Methodik.....	33
3 Neue Arzneimittel des Jahres 2017 – Übersicht	45
4 Bewertungen der neuen Wirkstoffe	59
4.1 Alectinib.....	59
4.2 Atezolizumab.....	70
4.3 Avelumab.....	94
4.4 Baricitinib.....	104
4.5 Brodalumab	111
4.6 Cenegermin	117
4.7 Cladribin	123
4.8 Dimethylfumarat	128
4.9 Dupilumab	134
4.10 Etelcalcetid	144
4.11 Glecaprevir/Pibrentasvir	148
4.12 Guselkumab.....	156
4.13 Inotuzumab Ozogamicin.....	163
4.14 Ixazomib	168
4.15 Ixekizumab.....	176
4.16 Lonococog alfa	185
4.17 Meningokokken-B-Impfstoff	191
4.18 Midostaurin	197
4.19 Nabilon	205
4.20 Niraparib.....	211
4.21 Nonacog beta pegol.....	220
4.22 Nusinersen.....	224
4.23 Obeticholsäure	230
4.24 Reslizumab.....	238
4.25 Ribociclib	246

4.26	Rolapitant.....	256
4.27	Sarilumab.....	263
4.28	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir.....	270
4.29	Tivozanib.....	276
4.30	Tofacitinib.....	284
4.31	Venetoclax.....	298
5	Diskussion.....	311
6	Spinale Muskelatrophie.....	325
7	Zulassung von Nusinersen durch FDA und EMA.....	351
8	Keypoints.....	363

Glossar

$\Delta 9$ -THC	Delta-9-Tetrahydrocannabinol
1st-line	Erstlinientherapie
2nd-line	Zweitlinientherapie
5-HT3-Rezeptor	<i>5-Hydroxytryptamin-3-Rezeptor</i> , aus der Gruppe der Serotoninrezeptoren
6-ECDA	<i>6α-ethyl chenodeoxycholic acid</i> , chemische Struktur der Obeticholsäure
6 MWT	<i>6 minute Walk test</i> , 6-Minuten-Gehtest
AA	<i>accelerated assessment</i> , beschleunigte Beurteilung, erfolgt im zentralen Zulassungsverfahren für Arzneimittel, die von besonderer Bedeutung für die öffentliche Gesundheit sind, insbesondere solchen, die therapeutische Innovationen darstellen. Die beschleunigte Beurteilung wird durch die Verordnung (EG) Nr. 726/2004, Artikel 14 (9) geregelt. Der Antragsteller muss bereits bei Einreichen des Antrags ein beschleunigtes Beurteilungsverfahren beantragen und ausreichend begründen. Bei diesen beschleunigten Beurteilungen verkürzt sich die Zeit, die dem CHMP hierfür zur Verfügung steht, von 210 auf 150 Tage.
ABCP	Patienten im (Studien-)Arm B
AC	Anthrazyklin und Cyclophosphamid
ACC	<i>American College of Cardiology</i> , Am. Hochschule für Kardiologie
ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i> , Angiotensin-konvertierendes Enzym
ACR 20	<i>American College of Rheumatology</i> , Am. Hochschule für Rheumatologie
add-on	zusätzlich zu einer bestehenden Therapie
AE	<i>Adverse Event</i> , unerwünschtes Ereignis
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALK (+)-NSCLC	ALK-positives nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMB	Der Arzneimittelbrief
AML	Akute Myeloische Leukämie
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
APC	Patienten im (Studien-) Arm A
AQLQ	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i> , Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma und Chronisch-obstruktiver Bronchitis (FLAC)
ART	Assistierte Reproduktionstechnik
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i> , Amerikanische Gesellschaft für klinische Onkologie
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
a-t	arznei-telegramm®
atd	Arzneimitteldatenbank des arznei-telegramm®
AUC	<i>Area under the curve</i> , Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wiss. Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
Baselinemessung	Messung zu Beginn der Studie

BCL-2	B-Zell-Lymphom-2-Protein
BCP	Patienten im (Studien-) Arm C
BCR	<i>B-cell-receptor</i> , B-Zell-Rezeptor
BCRP	<i>Breast-Cancer-Resistance-Protein</i> , aktiver Effluxtransporter, welcher den menschlichen Körper und seine Zellen vor toxischen Substanzen schützt
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
B-R-Arm	Bendamustin-Rituximab-Arm
BRCA	<i>BReast-CAncer</i>
BRCAm	BRCA-Mutation
BRCAwT	Ohne BRCA-Mutation
BSA	<i>Body Surface Area</i>
BSEP	<i>Bile Salt Excretory Pump</i> , Gallensalze-Export-Pumpe
BSC	<i>Best Supportive Care</i> , bestmögliche unterstützende Behandlung
C	<i>Conditional approval</i> , auflagengebundene Zulassung
CED	<i>Chronisch-entzündliche Darmerkrankung</i>
CDK	Cyclin-abhängige Kinasen
CDLQI	<i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>
CHC	Chronische Hepatitis C-Erkrankung
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> , Ausschuss der EU für Humanarzneimittel
CHO	Ovarzellen des chinesischen Hamsters, <i>Chinese Hamster Ovary</i>
CHOP-Intend	<i>Children's Hospital of Philadelphia Infant test of neuromuscular disorders</i>
CIPN	<i>Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy-Questionnaire</i>
CKD-MBD	<i>Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder</i>
CLL	<i>Chronische lymphatische Leukämie</i>
CMA	<i>Conditional Marketing Authorisation</i> , bedingte Zulassung: Für die Erteilung der Zulassung auf der Grundlage weniger umfangreicher Daten als dies normalerweise der Fall ist, wurde mit der Verordnung (EG) Nr. 507/ 2006 ein Verfahren etabliert, das an bestimmte Auflagen geknüpft ist. Diese bedingte Zulassung wird für Arzneimittel mit noch unvollständigen klinischen Daten erteilt, die zur Behandlung, Vorbeugung oder ärztlichen Diagnose von zu schwerer Invalidität führenden oder lebensbedrohlichen Krankheiten bestimmt sind, für <i>Orphan-Arzneimittel</i> oder für Arzneimittel, die in Krisensituationen gegen eine Bedrohung der öffentlichen Gesundheit eingesetzt werden sollen. Bedingungen sind weiterhin, dass umfangreiche Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit später nach der Zulassung eingereicht werden und ein ungedeckter medizinischer Bedarf („ <i>unmet medical need</i> “) besteht.
CMAP	<i>Compound Muscle Action Potential</i>
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
C-O-Arm	Chlorambucil-Obinutuzumab-Arm
CR	<i>Complete Response</i> , Vollständiges Ansprechen auf die Therapie
<i>crossover</i>	Wechsel von Patienten in einen anderen Therapie-Arm im Rahmen einer klinischen Studie

CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4</i>
CYP2D6	Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6
CYP3A4	Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4
DAA	<i>Directly Acting Antivirals</i> , direkt antiviral wirksame Substanz
DAS28-ESR	<i>28-joint Disease Activity Score using Erythrocyte Sedimentation Rate</i>
DDD	<i>Defined Daily Dose</i> , definierte Tagesdosis
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMARD	<i>Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs</i> , krankheitsmodifizierende Antirheumatika zur Basistherapie
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i> , Desoxyribonukleinsäure
DOR	<i>Duration of Response</i> , Ansprechdauer
EASI	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
EC	<i>European Commission</i> , Europäische Kommission
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i> , Index der ECOG zur Einschätzung der Aktivität bzw. des Allgemeinzustands
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i> , Europäische Arzneimittelagentur
EORTC QLQ-BR23	<i>EORTC Quality of Life Questionnaire</i> , Fragebogen der EORTC zur Beurteilung der Lebensqualität von PatientInnen mit Mammakarzinom
EORTC QLQ-C30	<i>EORTC Quality of Life Questionnaire</i> , Fragebogen der EORTC zur Beurteilung der Lebensqualität onkologischer Patienten
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i> , Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht
EPhMRA	<i>European Pharmaceutical Market Research Association</i> , Europäische Vereinigung für Pharmazeutische Marktforschung
EQ-5D	<i>EuroQol Group 5 Dimensions</i> ; kurzer Fragebogen mit 5 Items zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
ERG	<i>Evidence Review Group</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i> , Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
ES-SCLC	<i>Extensive Stage Small Lung Cancer</i> , kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium
EudraCT	<i>European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FACT-G	<i>Functional Assessment of Cancer Therapie</i>
FAERS	<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>

FDA	<i>Food and Drug Administration</i> , US-Amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde
FeNO	fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid
FEV1	<i>Forced Expiratory Pressure in 1 Second</i> , Einsekundenkapazität
fHbp	<i>factor H-binding protein</i>
FLIE	<i>Functional Living Index-Emesis</i> , Fragebogen zur Ermittlung des Einflusses von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen auf das tägliche Leben und die Lebensqualität
<i>follow-up</i>	Wiederholte Verifikation der Wirkweise und Langzeitwirkung in Studien
FOSI	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i>
FKSI-DRS-Score	<i>FACT-Kidney Symptom Index- Disease Related Symptoms</i>
FXR	Farnesoid-X-Rezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gBRCAmut	gesicherte Keimbahn-BRCA-Mutation
GC	kombinierte Chemotherapie mit Gemcitabin und Carboplatin
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GHS/QoL	<i>Global Health Status/Quality-of-Life</i> , Skala des EORTC zur Messung der Lebensqualität
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GT	Genotyp
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i> , französische Gesundheitsbehörde
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDL	<i>High-Density-Lipoprotein</i> , Lipoprotein hoher Dichte
HEC	Hochemetogene Chemotherapie
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2
HFMSSE	<i>Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded</i>
HINE	<i>Hammersmith Infant Neurological Examination</i>
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMA	<i>Heads of medicine agencies</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HRD	Homologe Rekombinationsdefizienz
HRR	Homologe Rekombinationsreparatur
HRQoL	<i>Health Related Quality of Life</i> , Gesundheitsbezogene Lebensqualität
hSBA	<i>human Serum Bactericidal Assay</i>
IC	Immun-Checkpoint
IC50	halbmaximale inhibitorische Konzentration
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , amtliche Klassifikation zur Verschlüsselung von Diagnosen
ICD-GM	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-German Modification</i> , amtliche Klassifikation zur Verschlüsselung von Diagnosen in der ambulanten und stationären Versorgung in Deutschland
ICS	Inhalative Kortikosteroide

IGA-Skala	<i>Investigator's Global Assessment Scale</i>
IgG	Immunglobulin G, Antikörper der Klasse G
IL	Interleukin
IMDC	<i>International Metastatic RCC Database Consortium</i>
INN	<i>International non-proprietary name</i> , Internationaler Freiname, nicht an den Hersteller gebundene Namen für Arzneimittelwirkstoffe
INR	<i>International Normalized Ratio</i> , standardisierter Quick-Wert zur Prüfung des extrinsischen Systems der Blutgerinnung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention To Treat</i> , Studienanalyseverfahren, bei dem alle Teilnehmer in ihrer Gruppe ausgewertet werden, unabhängig von Protokollverletzungen, Compliance oder verfrühtem Abbruch der Studienteilnahme
JAK	Januskinasen
JVC	<i>John-Cunningham-Virus</i>
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LABA	<i>Long-acting beta2-agonist</i> , Beta-2-Sympathomimetika mit langer Wirkdauer
LDL	<i>Low-Density Lipoprotein</i> , Lipoprotein niedriger Dichte
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon
LTSE	<i>long-term safety extension</i> , Langzeitsicherheitsstudie
MEC	emetogene Chemotherapie
Men-B	Meningokokken-B
µg	Mikrogramm
MS	Multiple Sklerose
mTOR	<i>mammalian Target of Rapamycin</i> , Serin-Threonin-Kinase, die Zellproliferation und Angiogenese reguliert
MUNE	<i>Motor Unit Number Estimation</i>
NAFLD	<i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i> , nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
NASH	nicht-alkoholische Steatohepatitis
NF-κB	nukleärer Transkriptionsfaktor
NICE	britisches <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NINDS	<i>National Institute for Neurological Diseases and Stroke</i>
NK	Neutrophe Keratitis
NK-1	Neurokinin-1-Rezeptor bindet vor allem das Neuropeptid Substanz P
N. meningitis	Neisseria meningitidis
NRS	<i>Peak Pruritus Numerical Rating Scale</i>
NS	Nicht-Strukturprotein
NSAR	Nicht-steroidales Antirheumatikum
NSCLC	<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> , nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
NVL	<i>Nationale VersorgungsLeitlinie</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i> , medizinische Fachgesellschaft
NZK	Nierenzellkarzinom

OCA	<i>Obetichol acid</i> , Obeticholsäure
OCS	<i>Orale Kortikosteroide</i>
<i>off-label</i>	Verordnung eines Arzneimittels außerhalb der durch die Arzneimittelbehörden zugelassenen Indikation
OR	<i>Overall Response</i> , Gesamtansprechen
<i>Orphan-Arzneimittel</i>	<i>Orphan Drugs, orphan status</i> , Arzneimittel, die zur Behandlung für seltene Leiden eingesetzt werden, die zudem lebensbedrohlich sein oder eine chronische Invalidität nach sich ziehen müssen. Als selten gilt innerhalb der EU eine Krankheit, wenn sie nicht mehr als 5 pro 10.000 EU-Einwohner betrifft. Mit der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 hat das Europäische Parlament und der Rat versucht Anreize für die pU zu schaffen, Arzneimittel für seltene Leiden zu entwickeln. Dazu zählen Gebührenvergünstigungen z. B. für wissenschaftlich/regulatorische Beratung ("protocol assistance") und eine Marktexklusivität. Bevor ein <i>Orphan</i> -Arzneimittel von der EU zugelassen wird, muss der pU beim hierfür zuständigen Komitee der EMA (COMP) eine Zuerkennung des <i>Orphan Drug</i> -Status beantragen, der zum Zeitpunkt der Zulassung bestätigt werden muss. Das COMP berücksichtigt dabei vor allem epidemiologische Daten und, falls bereits zufriedenstellende Methoden zur Behandlung, Prävention oder Diagnose bestehen, ob das beantragte Arzneimittel das Potential hat, einen erheblichen Nutzen aufzuweisen.
ORR	<i>Overall Response Rate</i> , Gesamtansprechrate
OS	<i>Overall Survival</i> , Gesamtüberleben
OST α/β	<i>heterodimer protein Organic Solute Transporter α/β</i> , Transporter für organische gelöste Stoffe
PARP	Poly(ADP-Ribose)-Polymerase
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PBC	Primäre biliäre Cholangitis
PD-1	<i>Programmed Cell Death Protein 1</i> , Immun-Checkpoint
PDD	<i>Prescribed Daily Dose</i> , verordnete Tagesdosis
PED	<i>Persistent Epithelial Defect</i>
PEG	Polyethylenglykol
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PEFR	<i>Peak Expiratory Flow Rate</i> , maximale Atemstrom bei der Ausatmung (Expiration)
pers.	persönlich
PFS	<i>Progression-free Survival</i> , progressionsfreies Überleben
PGA	Physician Global Assessment
P-Gp	P-Glykoprotein, Transportprotein in der Zellmembran
<i>pill burden</i>	Anzahl von Tabletten bzw. Dosierungen, die eine Person regelmäßig zu sich nimmt
PM	<i>Poor Metabolizer</i> , langsame Metabolisierer mit stark reduzierter Enzymaktivität
PML	<i>Progressive Multifokale Leukenzephalopathie</i>
POEM	<i>Patient-Oriented Exzema Measure</i>
<i>Priority review</i>	Beschleunigtes Verfahren
PRO	<i>Patient-reported Outcomes</i> , Patienten-berichtete Endpunkte

Pruritis VAS	<i>Pruritus Visual Analogue Scale</i>
PSC	primäre sklerotisierende Cholangitis
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i> , regelmäßig aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PUVA	Psoralen und UV-A-Bestrahlung, Photochemotherapie
PZ	Pharmazeutische Zeitung
QT-Zeit	Messgröße im EKG, repräsentiert die Gesamtdauer der Kammererregung
RCC	<i>Renal Cell Carcinoma</i> , Nierenzellkarzinom
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> , Kriterien zur Bewertung der Behandlungserfolge bei soliden Tumoren
Rescue-Therapie	Notfalltherapie
Rescue-Medikation	Notfallmedikation
RHB	Rote-Hand-Brief
rhNGF	<i>recombinant human Nerve Growth Factor</i>
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
SAE	<i>Serious Adverse Event</i> , schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SCORAD	<i>Scoring Atopic Dermatitis</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SHS	Sharp/van der Heijde-Score
SLCL	<i>Small Cell Lung Cancer</i> , kleinzellige Lungenkarzinome
SMA	Spinale Muskelatrophie
SMN	<i>Survival of MotoNeurons</i>
sPGA	<i>static Physician's Global Assessment</i>
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR12	<i>Sustained Virological Response</i> , anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen und mehr nach Therapieende
TC	<i>Tumor Cells</i> , Tumorzellen
TFST	<i>Time to first subsequent therapy</i> , Zeit bis zur ersten Folgechemotherapie
tgl.	täglich
TK	Techniker Krankenkasse
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNBC	<i>Triple-Negative Breast Cancer</i> , metastasiertes triple-negatives Mammakarzinom
TNF	Tumornekrosefaktor
TPS	<i>Tumor Proportion Score</i> , Anteil von Tumorzellen mit einem bestimmten Biomarker am Gesamtumor
Tsd.	Tausend
UAE	Unerwünschtes Arzneimittelereignis
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UC	<i>Urothelial Carcinoma</i> , Urothelkarzinom
UDCA	Ursodeoxycholsäure
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

ULM	<i>Upper Limb Module Test</i>
ULN	<i>Upper Limit(s) of Normal</i>
<i>unmet medical need</i>	nicht durch derzeitige Therapiemöglichkeiten abgedeckter medizinischer Bedarf
UV	Ultraviolettstrahlung
WT	Wildtyp-Population
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> , vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VEGFR	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i> , vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor
Vers.	Versicherte
V-R-Arm	Venetoclax-Rituximab-Arm
vs.	versus
<i>well-established-Zulassung</i>	Zulassung aufgrund von einer seit mindestens zehn Jahren allgemein medizinischen Anwendung
WFH	<i>World Federation of Hemophilia</i>
WHO	<i>World Health Organization</i> , Weltgesundheitsorganisation
wöch.	wöchentlich
ZN	Zusatznutzen
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Vorwort zum Innovationsreport 2020

Dr. Jens Baas, Vorsitzender des Vorstands der Techniker Krankenkasse

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vorwort des Herausgebers

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

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

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

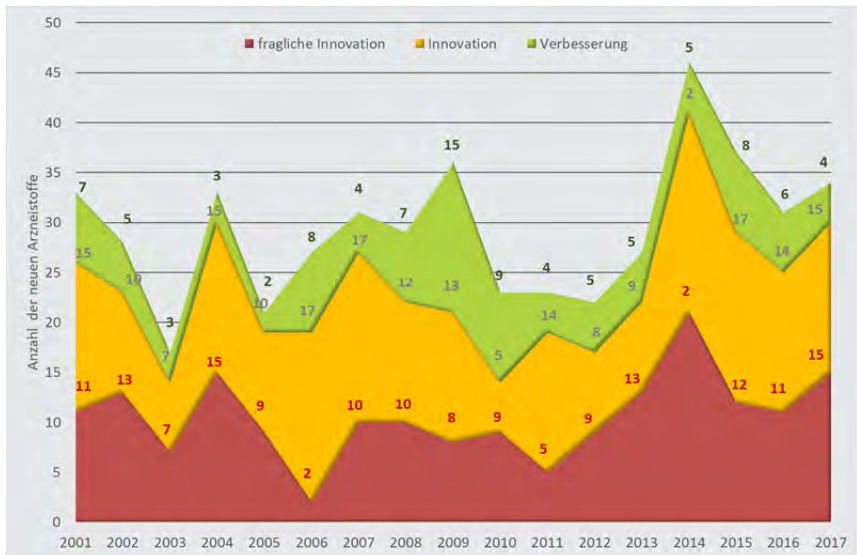
1 Einleitung

Gerd Glaeske

Neue Arzneimittel im Jahr 2017 – vor allem Onkologika

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

Abbildung 1.1: Qualität neuer Arzneimittel 2001 – 2017



Quelle: nach Fricke et al., 2018

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

Tabelle 1.1: Anwendungsgebiete der 2017 in Deutschland neu zugelassenen Arzneimittel

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

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

Eine kurze Bewertungsübersicht über die neuen Wirkstoffe 2017

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

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

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

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

Zur Dichotomie von Efficacy und Effectiveness

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

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

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

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

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

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

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

Publikationsstrategien zur Beeinflussung des Verordnungsverhaltens

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fazit und Ausblick

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

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

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

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

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

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

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

Quelle: nach IMS Health, 2019

Quellen

- Angell M (2005). Der Pharma Bluff. Bonn, Bad Homburg: KomPart.
- Bradley CP (1991). Decision making prescribing patterns – a literature review. *Family Practice* 8: 276-287.
- Chalkidou K, Lord J, Fischer A, Littlejohns P (2008). Evidence-based Decision-making. When should we wait for more information. *Health Affairs* 27 (6): 1642–1653.
- Christ M (2018). Neue Arzneimittel 2017: Was ist dazugekommen? <https://pharmakotherapie.blog/2018/01/11/neue-arzneimittel-2017/>, letzter Zugriff: 20.05.20.
- Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A (2017). Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ* 359: j4530.
- Djulbegovic B, Lavecic M, Cantor A, Fields KK, Bennett CL, Adams JR et al. (2000). The uncertainty principle and industry-sponsored research. *Lancet* 356: 635-638.
- Glaeske G, Ludwig WD & Weißbach L (2017). AMNOG. Pflicht zur späten Nutzenbewertung. *Dtsch Arztebl* 114 (45): A 2086–2092.
- Glaeske G (2019). Efficacy und Effectiveness – Missverständnisse und Interpretationsvielfalt. *Implicon plus* 8: 1-13.
- Götzsche PC (2016). Tödliche Psychopharmaka und organisiertes Leugnen. Wie Ärzte und Pharmaindustrie die Gesundheit der Patienten vorsätzlich aufs Spiel setzen. München: Riva.
- Goldacre B (2012). *Bad Pharma. How drug companies mislead doctors and harm patients.* London: Fourth Estate.
- Greiner W & Witte J (2017). AMNOG-Report 2017. Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland. Heidelberg: medhochzwei Verlag GmbH.
- Hollis S, Campbell F (1999). What Is Meant by Intention to Treat Analysis? Survey of Published Randomised Controlled Trials. Review. *BMJ* 319(7211):670-674.
- IMS HEALTH – Institut für Medizinische Statistik | IQVIA – Institute for Human Data Science™ (2019) Der Pharmazeutische Markt Deutschland (DPM). Frankfurt a.M.: IQVIA.
- Koch K (2004). Verschweigen ist Betrug. *Dtsch Arztebl* 101: S.C1365.
- Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. (2003). Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *Br Med J*. 326 (7400): 1167-1177.
- Lieb K, Klemperer D, Köbel R, Ludwig WD (Hrsg.) (2018). Interessenkonflikte, Korruption und Compliance im Gesundheitswesen. Berlin: Med.Wiss. Verlaganstalt.
- Pfaff H, Abholz HH, Glaeske G, Icks A, Klinkhammer-Schalke M, Nellessen-Martens G et al. (2011). Versorgungsforschung: unverzichtbar bei Allokationsentscheidungen. Eine Stellungnahme. *Dtsch Med Wochenschr* 136: 2496–2500.
- Schwabe U, Paffrath D, Kudwig WD, Klauber J (Hrsg.) (2018). *Arzneiverordnungs-Report 2019.* Berlin: Springer.
- Schneeweiss S (2001). Pillen auf dem Prüfstand. *Gesundheit und Gesellschaft* 4 (6):34–40.
- Wild C & Piso B (2010). (Hrsg.) *Zahlenspiele in der Medizin.* Wien: Orac.

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

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

2 Ziele und Methodik

2.1 Zielsetzung

Die Ziele des vorliegenden Innovationsreports sind zum einen, neue Arzneimittel nach der Markteinführung anhand der aktuellen Studienlage nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin zu bewerten und zum anderen, 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 2017 im Fokus. Zur Bewertung werden auch Studien berücksichtigt, deren Ergebnisse erst nach der Markteinführung der jeweiligen Wirkstoffe publiziert worden sind. Ebenso finden neue Erkenntnisse zu Sicherheitsrisiken Beachtung, die zum Zeitpunkt der Zulassung und zum Zeitpunkt der AMNOG-Nutzenbewertung noch nicht bekannt waren. Unsere Bewertungen werden durch Analysen der Routinedaten der TK aus den Jahren 2017 und 2018 ergänzt, um Einsichten in das Versorgungsgeschehen zu gewinnen. Im Rückblick auf die im Innovationsreport 2019 behandelten Arzneimittel (neue Wirkstoffe des Jahres 2016) wird auch gezeigt, wie diese sich im Markt weiterentwickelt haben und ob neue Risiken aufgetreten sind, die die Therapiesicherheit gefährden.

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

2.2 Methodik zur Bewertung der neuen Arzneimittel

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1. Verfügbare Therapien

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

- **Grün:** Das neue Arzneimittel bietet erstmals die Möglichkeit, die Erkrankung, für die es zugelassen ist, medikamentös zu behandeln (therapeutische Innovation).

2. (Zusatz-)Nutzen

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

3. Kosten

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

weilige Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel bzw. die zweckmäßige Vergleichstherapie. Oder einige wichtige Arzneimittelgruppen sind günstiger, während andere relevante Alternativen teurer sind als das neue Arzneimittel. Nur bei einem quantifizierbaren Zusatznutzen wird auch ein höherer Preis akzeptiert. Bei mehreren Indikationen ist primär die Indikation für die Bewertung relevant, bei welcher aufgrund epidemiologischer Daten die meisten Anwender zu erwarten sind.

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

Wenn die Ampel bei den „verfügbaren Therapien“ rot gekennzeichnet ist, ist dies nicht automatisch negativ zu sehen. Sofern diese neue Substanz einen therapeutischen Fortschritt mit sich bringt, also eine grüne Ampel beim „(Zusatz-) Nutzen“ aufweist, kann immer noch eine relevante therapeutische Innovation vorliegen. In der Regel ist jedoch bei einem nachgewiesenen (Zusatz-)Nutzen die Verfügbarkeitsampel mindestens auf „gelb“ gestellt, weil mit der Anwendung des Mittels Vorteile verbunden sein können, z. B. für definierte kleine Patientengruppen. Die Verfügbarkeit bestehender Therapien orientiert sich hier an der Situation zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses am 01.05.2020, ebenso wird der (Zusatz-) Nutzen auf Basis der aktuellen Literatur zum Redaktionsschluss bestimmt. Die Kosten werden auf Basis der Preisstände gemäß Lauer-Taxe mit Stand vom 01.01.2020 beurteilt. Sollte das neue Arzneimittel für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen sein, wurde unsere Bewertung durch die Haupt- bzw. Erstindikation geleitet, sofern diese identifizierbar war.

Im Rahmen der klinischen Studien möglicherweise auftretende unerwünschte Ereignisse bzw. Nebenwirkungen wurden gemäß § 3 Abs. 6, 7 und 8 der „Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen“ (GCP-

Verordnung) wie folgt definiert und so auch in den Bewertungen dieses Reports behandelt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2012):

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

Die im Rahmen der Wirkstoffporträts angegebenen Therapiekosten wurden für die Packungsgröße berechnet, deren Verordnung für die angegebene Behandlungsdauer am preisgünstigsten war. Die Berechnung erfolgte auf Basis der Brutto-Apothekenverkaufspreise zum Preisstand 01.01.2020 (Lauer-Taxe). Reimporte sowie mögliche Rabatte (durch pU und Apotheke) wurden nicht berücksichtigt, so dass die Preise nur als Richtwert betrachtet werden können. Sofern das jeweilige Arzneimittel für mehrere Indikationsgebiete in unterschiedlicher Dosierung zugelassen ist, wurden die Therapiekosten separat für jedes Indikationsgebiet berechnet. Die Dosierungen wurden den Fachinformationen der pU entnommen. Gab es unterschiedliche Dosierungsempfehlungen (z. B. Initialdosis, Erhaltungsdosis, Komedikation), wurden die definierten Tagesdosen zur Dosisberechnung hinzugezogen. Abweichungen in den Berechnungen finden explizit Erwähnung bei den jeweiligen Wirkstoffporträts. Bezog sich die Wirkstoffmenge auf das Körpergewicht (KG) oder die Körperoberfläche (KOF), wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt und als Standard 77,0 kg Körpergewicht bzw. 1,90 m² als durchschnittliche Körperoberfläche (KOF) angenommen (Statistisches Bundesamt, 2019). Sind die neuen Wirkstoffe als Tabletten, Filmtabletten oder (Hart-)Kapseln zugelassen, so wurde die für die Therapiedauer benötigte Stückzahl in die Berechnungen einbezogen, gleiches gilt für Ampullen bzw. Fertigspritzen mit Injektionslösungen.

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

2.3 Methodik der Routinedaten-Analyse

Für die Analyse zur Versorgung mit innovativen Arzneimitteln wurden Arzneimitteldaten aus der ambulanten Versorgung von 9,9 Mio. Versicherten (im Jahr 2017) und 10,2 Mio. Versicherten (im Jahr 2018) der TK aus den o.g. Jahren genutzt. Die zur Erstellung des Reports benötigten Daten wurden bereits im Haus der TK selektiert und anonymisiert an die Universität Bremen weitergeleitet. Die Anonymisierung sämtlicher Daten erfolgte unter Verwendung einer Fallnummer, die es ermöglicht, anonymisierte Datensätze miteinander zu verknüpfen, ohne dass die Identität der Versicherten festgestellt werden kann. Es wurden für die allgemeinen Auswertungen nur Daten berücksichtigt, bei denen auch Angaben zu Alter und Geschlecht der Versicherten vorlagen. Nach unserer Methodik entsprach eine ärztliche Verordnung analog zum Arzneiverordnungs-Report 2018 genau einer Arzneimittelpackung, d. h. zwei auf einem Rezeptblatt verordnete Packungen zählten als zwei Verordnungen. Bei den Verordnungsanalysen wurden neben Fertigarzneimitteln auch Rezepturen mit den neuen Wirkstoffen (z. B. bei den onkologischen monoklonalen Antikörpern) berücksichtigt. Hier flossen die Abrechnungsdaten ein, die auf dem Rezept vermerkt waren (Brutto-Apothekenabgabepreis).

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

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

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

Zusätzliche Überwachung ▼

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

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

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

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

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

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

Blaue Hand

Das Logo der „Blauen Hand“, das dem Logo der „Roten Hand“ für sicherheitsrelevante Informationen zu Arzneimitteln nachempfunden ist, kennzeichnet seit Dezember 2016 behördlich angeordnetes und genehmigtes Schulungsmaterial. Mit solchem Schulungsmaterial werden Arzneimittel versehen, bei denen die Informationen in der Packungsbeilage allein als nicht ausreichend erachtet werden, um das Risiko bei der Anwendung zu minimieren. Das BfArM oder das PEI können den pU mit der Erstellung dieser ergänzenden Schulungsmaterialien für Ärzte, Apotheker und Patienten (z. B. Patientenpass zur Verlaufskontrolle, Patientenbroschüre) beauftragen mit dem Ziel, die Arzneimittelsicherheit bei der bestimmungsgemäßen Anwendung der betreffenden Medikamente zu verbessern. Die Kennzeichnung mit dem Symbol der „Blauen Hand“ soll gewährleisten, dass die entsprechenden Zusatzinformationen nicht mit Werbung verwechselt werden und die Adressaten

verlässlich erreichen. Das beauftragte Schulungsmaterial kann auch auf den Internetseiten der jeweils zuständigen Bundesoberbehörde, d. h. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM (www.bfarm.de) bzw. Paul-Ehrlich-Institut, PEI, (www.pei.de) eingesehen werden.

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

Quellen

- AkdAE – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2019). Schulungsmaterial zu Arzneimitteln: Die Blaue Hand kennzeichnet Material, das von den Behörden geprüft und genehmigt wurde. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201901-2/106h/index.php>, letzter Zugriff: 25.04.2020.
- BMJV – Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (2012). Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP266 Verordnung – GCP-V). GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. S. 2192) geändert worden ist. <https://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/GCP-V.pdf>, letzter Zugriff: 25.04.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2019). List of medicinal products under additional monitoring. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>, letzter Zugriff: 08.05.2019.
- Fricke U & Günther J (2001). Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt. Bonn: WIdO.
- Fricke U (2016). Pharmakologische Bewertung neuer Arzneimittel 2015. InVo - Information zu Verordnungen in der GKV. Westfalen-Lippe: Kassenärztliche Vereinigung Westfalen Lippe.
- Pfannkuche M, Glaeske G, Neye H, Schöffski O & Hoffmann F (2009). Kostenvergleich für Arzneimittel auf der Basis von DDD im Rahmen der Vertragsärztlichen Versorgung. *Gesundh ökon Qual manag* 14 (1): 17-23.
- Statistisches Bundesamt (2019). Gesellschaft und Umwelt - Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten - Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html;jsessionid=A44075FF94EE35A83D6B3EAA4030F78C.internet722>, letzter Zugriff: 25.04.2020.
- Windt R (2010). Analyse der medikamentösen Versorgung von Asthmapatienten im Erwachsenenalter mit Routinedaten. Dissertation. Saarbrücken: Südwestdeutscher Verlag für Hochschulschriften.

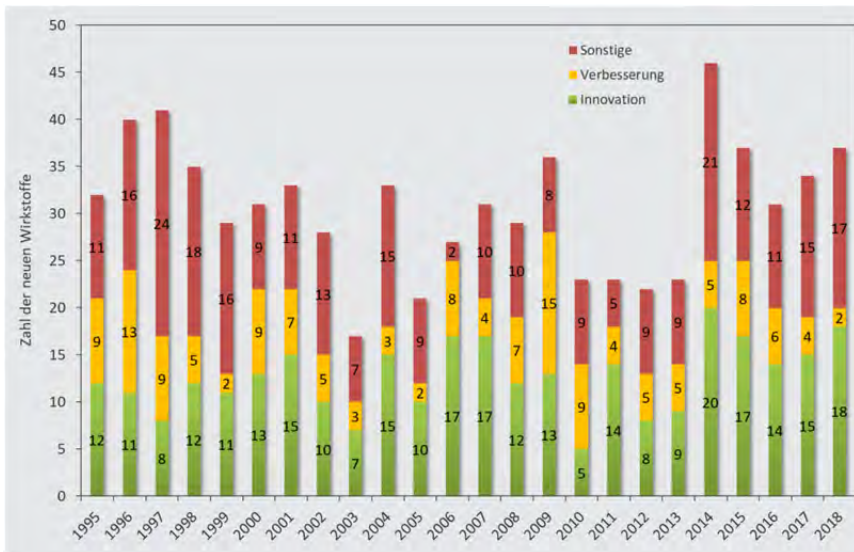
3 Neue Arzneimittel des Jahres 2017 – Übersicht

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

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

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

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



Eigene Darstellung nach Schwabe et al., 2019

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

tungen durch andere Standardwerke. Der vom G-BA festgestellte Zusatznutzen ist ebenfalls aufgeführt. Fand die Nutzenbewertung für mehrere Subgruppen statt, ist in Klammern angegeben, welcher Anteil der insgesamt betrachteten Subgruppen den in der Tabelle aufgeführten Zusatznutzen aufwies.

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

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

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

Wirkstoff	Indikation	G-BA Nutzenbewertung	Fricke et al.	a-t atd	AMB- Bewertung	PZ- Bewertung
Ribociclib	HR-positives, HER2-negatives fortgeschrittenes Mammakarzinom	ZN nicht belegt (16/16)	C	umstrit- tenes Therapie- prinzip	keine	Analog- präparat
Rolapitant	Prävention von Chemotherapie- induziertem Erbrechen	ZN nicht belegt (2/2)	B	keine	keine	Schritt- innovation
Sarilumab	Rheumatoide Arthritis	Anhaltspunkt für einen beträchtl. ZN (1/4) ZN nicht belegt (3/4)	B	keine An- wendungs- nische bei RA	keine	Analog- präparat
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir	Chronische Hepatitis C	ZN nicht belegt (6/6)	C	Mittel der Reserve	keine	Schritt- innovation
Tivozanib	Nierenzellkarzinom	ZN nicht belegt (3/3)	C	umstrittenes Therapie- prinzip	keine	Analog- präparat
Tofacitinib	Rheumatoide Arthritis	Anhaltspunkt für geringen ZN (1/8) ZN nicht belegt (7/8)	A/C	Mittel der letzten Reserve	keine	Sprung- innovation
Venetoclax	Chronische lym- phatische Leukämie	ZN nicht belegt (4/5) Hinweis für einen geringen ZN (1/5)	A	Mittel der Reserve	In der Erstlinien- therapie derzeit nicht sicher beurteilbar; sehr teuer	Sprung- innovation

¹ Für das Anwendungsgebiet UC

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Auf Bundeslandebene zeigten sich hinsichtlich der Ordnungsprävalenz bei den Neueinführungen wie auch schon in den Jahren zuvor auffällige regionale Differenzen. Die dargestellten Zahlen in Abb. 3.2 geben den Anteil der TK-Versicherten, die 2018 mindestens eine Neueinführung des Jahres 2017 erhielten, in Relation zur Gesamtzahl der TK-Versicherten (je 1.000 Versicherte) des jeweiligen Bundeslandes wieder. Die höchsten Anteile fanden sich in Brandenburg, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen und Schleswig-Holstein (zwischen 2,77 und 4,12 Promille), der niedrigste Anteil in Bayern (1,88 Promille). Im Vorjahr zeigte sich ein anderes Bild mit breiterer Streuung: In Sachsen-Anhalt, Hessen, Niedersachsen, Baden-Württemberg und Rheinland-Pfalz waren die Ordnungsprävalenzen besonders hoch (zwischen 7,23 und 8,57 Promille), während Bremen (1,49 Promille) die niedrigste Ordnungsprävalenz aufwies. Die Gründe für solche Differenzen sind im Einzelnen nicht klar. Zu den Unterschieden trägt unter anderem die regionale Altersstruktur bei, aber möglicherweise auch der unterschiedliche Informationsstand der verordnenden Ärzte.

Bei nur drei Arzneimitteln lag die Ordnungsprävalenz bei über zehn je 100.000 TK-Versicherte. Dies waren der Meningokokkengruppe-B-Impfstoff (139,6), Dimethylfumarat (22,7) und Baricitinib (11,9). Im Mittel waren TK-Versicherte mit der Verordnung eines neuen Arzneimittels 24,6 Jahre alt (Vorjahresinnovationen: 27,2 Jahre) und etwa zu gleichen Teilen männlich und weiblich. Das niedrige Durchschnittsalter ist, wie im Vorjahr durch den HPV-Impfstoff, vor allem mit der großen jungen Population bei der Meningokokken-B-Impfung begründbar (Tabelle 3.4).

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

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

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

*GKV-Zahlen sind nicht vollständig abbildbar

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

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

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

*GKV-Zahlen sind nicht vollständig abbildbar

** Werte unterhalb der Darstellungsgrenze

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

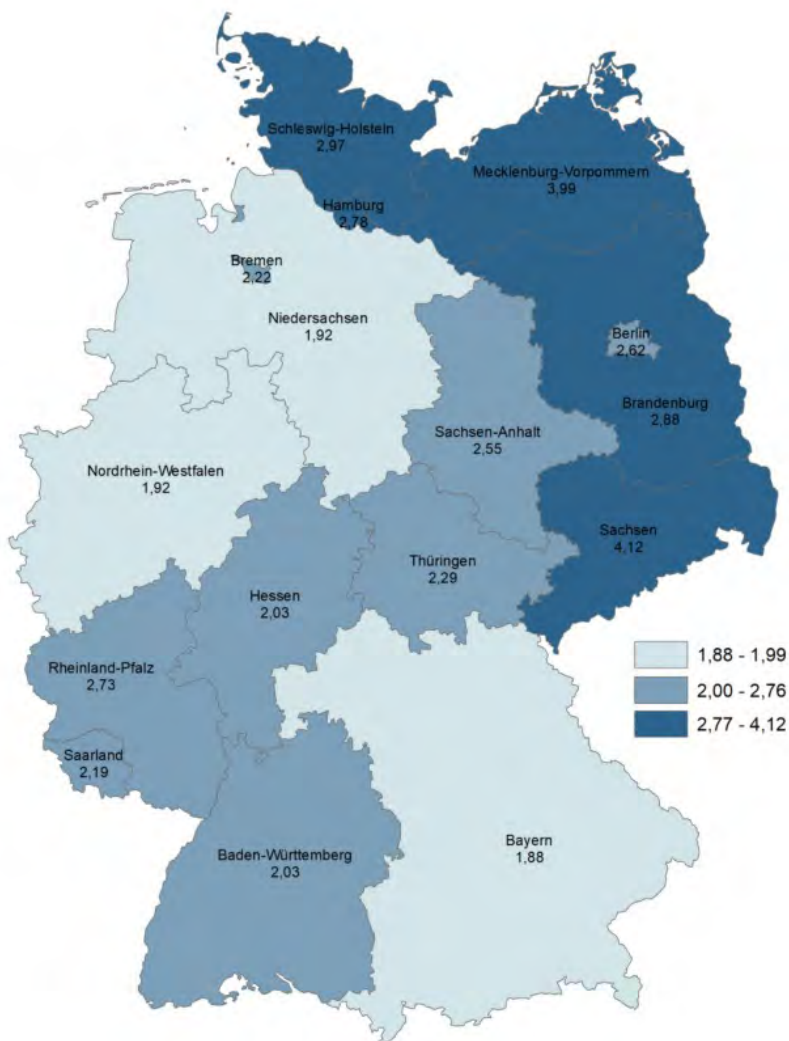


Tabelle 3.4: Anzahl, Alter und Geschlecht der Versicherten mit mindestens einer Verordnung der neuen Wirkstoffe des Jahres 2017 (Daten aus dem Jahr 2018)

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

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

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

Quellen

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

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

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

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

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

4 Bewertungen der neuen Wirkstoffe

4.1 Alectinib

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

Bewertung

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

Die initiale Zulassung von Alectinib war eine sog. bedingte Zulassung (*Conditional Marketing Authorisation*, CMA), die auf der Grundlage von weniger umfangreichen Daten erteilt wird, als normalerweise für eine Zulassung erforderlich sind. Diese bedingte Zulassung wurde erteilt, da Alectinib zur Behandlung einer lebensbedrohlichen Krankheit bestimmt ist. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis wurde als positiv eingestuft, insbesondere aufgrund der mit Alectinib in den Zulassungsstudien erzielten Gesamtansprechrates von 51-52 % bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem ALK-positivem NSCLC, die bereits mit Crizotinib vorbehandelt wurden, und des akzeptablen Sicherheitsprofils. Beauftragt wurde die Vorlage der Daten aus der bereits laufenden Phase-III-Studie ALEX, in der Alectinib mit Crizotinib als *First-Line*-Therapie bei Patienten mit NSCLC verglichen wird (EMA, 2016).

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

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

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

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

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

Primärer Endpunkt der Studien war die Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR). Sekundäre Endpunkte waren u. a. das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS), das progressionsfreie Überleben (*Progression-free Survival*, PFS), die Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DOR), die Zeit bis zur Progression (*Time to Disease Progression*, TTP), die Krankheitskontrollrate (*Disease Control Rate*, DCR) sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Sicherheit von Alectinib. Erhoben wurden auch die ZNS-Ansprechrates (*CNS Overall Response Rate*, CORR), ZNS-Dauer des Ansprechens (*CNS Duration of Response*, CDOR) sowie ZNS-Progressionsrate (*CNS Progression Rate*, CPR) (Shaw et al., 2016; Gadgeel et al., 2016; Ou et al., 2016).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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




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

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

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

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

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

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 2. Generation ALK-Hemmer, mit deutlich besserer ZNS-Wirksamkeit, noch keine OS-Verlängerung gezeigt	 G-BA-Beschluss: Anhaltspunkt für geringen bzw. nicht quantifizierbaren ZN (First-Line)	 teils teurer, teils günstiger als zVT

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Mittel der Wahl bei fortgeschr. NSCLC mit pos. Nachweis einer ALK-Translokation	–	–	Schrittinnovation

Kosten

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

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

¹Patienten, für die eine Behandlung mit Ceritinib oder Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt

²Patienten, für die eine Behandlung mit Ceritinib oder Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt

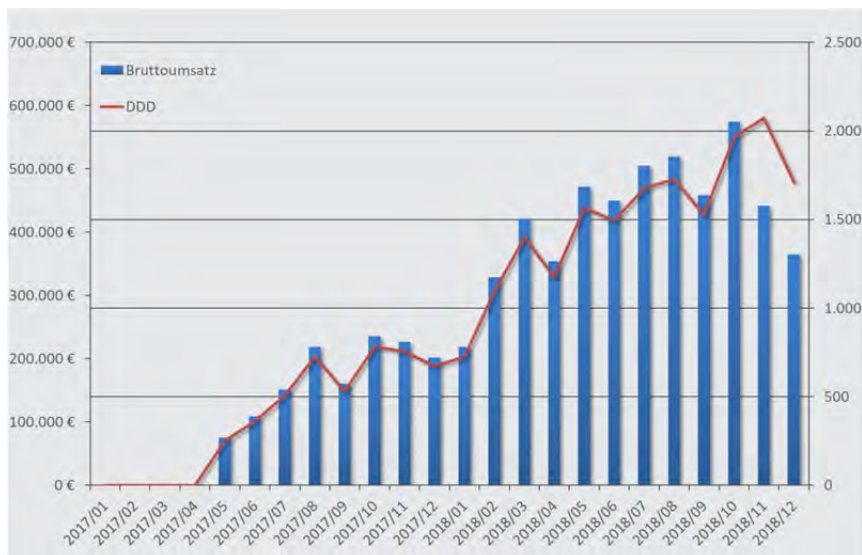
Versorgungsanalysen

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

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

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

Abbildung 4.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Alectinib nach Monaten (2017 – 2018)



Quellen

- EC – European Commission (2017). Durchführungsbeschluss der Kommission vom 18.12.2017 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Alecensa - Alectinib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. Stand der Information: Dezember 2017. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1169.htm>, letzter Zugriff: 29.02.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2016). Assessment report. Alecensa. Stand der Information: Dezember 2016. https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/alecensa-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 29.02.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2017). Assessment report. Alecensa. Stand der Information: Oktober 2017. https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/alecensa-h-c-4164-ii-0001-epar-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 29.02.2020.
- Fachinformation Alecensa® (2018). Fachinformation Alecensa® 150 mg Hartkapseln. Stand der Information: Mai 2018. <https://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/a/alecensaR-150-mg-hartkapseln/>, letzter Zugriff: 29.02.2020.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg. Springer: 53-148.
- Gadgeel SM, Shaw AT, Govindan R, Gandhi L, Socinski MA, Camidge DR et al. (2016). Pooled Analysis of CNS Response to Alectinib in Two Studies of Pretreated Patients With ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 34(34): 4079-4085.
- Gainor JF, Varghese AM, Ou SH, Kabraji S, Awad MM, Katayama R et al. (2013). ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 19(15): 4273-4281.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung des Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alectinib. Stand der Information: Oktober 2017. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4600/2017-10-19_AM-RL-XII_Alectinib_D-281_TrG.pdf, letzter Zugriff: 29.02.2020.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung des Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). Stand der Information: Juni 2018. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5066/2018-06-21_AM-RL-XII_Alectinib_D-326_TrG.pdf, letzter Zugriff: 29.02.2020.
- Lauer-Fischer (2020). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. Stand der Information: 15. Februar 2020. <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 29.02.2020.
- Novello S, Mazières J, Oh I-J, de Castro J, Migliorino MR, Helland Å et al. (2018). Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol* 29(6): 1409-1416.
- Ou SH, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JC, Hughes B et al. (2016). Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol* 34 (7): 661-668.
- Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW et al. (2017). Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 377(9): 829-838.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2019). Arzneistoffe, Alectinib | Alecensa® | 86 | 2017 <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/alectinibalecensa862017/>, letzter Zugriff: 29.02.2020.

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

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

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

4.2 Atezolizumab

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

Bewertung

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

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

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

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

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

Für Patienten, die zuvor bereits eine Chemotherapie erhalten haben, wurden die Ergebnisse der offenen, multizentrischen, 1:1-randomisierten Phase-III-Studie IMvigor

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

Gegenstand der Zulassung vom 21. September 2017 war zudem die Behandlung (Monotherapie) erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit aktivierenden EGFR-

Mutationen oder ALK-positiven Tumoren sollten vor der Therapie mit Atezolizumab bereits eine zielgerichtete Therapie erhalten haben (EMA, 2017). Grundlegend für die Zulassung waren die Ergebnisse der offenen, multizentrischen, 1:1-randomisierten Phase-III-Studie OAK (Sponsor: Roche, GO28915, NCT02008227) sowie der offenen, multizentrischen, 1:1-randomisierten Phase-II-Studie POPLAR (Sponsor: Roche, GO28753, NCT01903993). In OAK wurden Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung von Atezolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie mit Docetaxel untersucht. Eine Gesamtheit von 1.225 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC plattenepithelialer und nicht-plattenepithelialer Histologie und Krankheitsprogression trotz Platin-basierter Chemotherapie wurde unter Berücksichtigung der PD-L1-Expression in zwei Gruppen randomisiert. Die Patienten erhielten 1.200 mg Atezolizumab oder 75 mg/m² KOF Docetaxel alle drei Wochen. Im Verlauf von OAK nahm der pU Protokolländerungen vor, die die Teilnehmerzahl und den Biomarker PD-L1 betrafen. Es ergeben sich zwei Datenschnitte, für die primäre Analysepopulation (n = 850) und die sekundäre Analysepopulation (n = 1.225). Im Zulassungsverfahren legte der pU die Daten der primären Analysepopulation vor (EMA, 2017). Im Folgenden sollen die Ergebnisse der sekundären Analysepopulation dargestellt werden, um den derzeitigen Erkenntnisstand zu berücksichtigen. Primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das OS. Die Patienten profitierten diesbezüglich von der Behandlung mit Atezolizumab, die mit einem Überlebensvorteil von 3,5 Monaten assoziiert war. Das OS im Atezolizumab-Arm betrug 13,3 Monate gegenüber 9,8 Monaten im Docetaxel-Arm. Das stratifizierte HR betrug 0,80 (KI 95 % [0,70; 0,92]), der p-Wert 0,0012 (Fehrenbacher et al., 2018b). Die differenzierte Analyse zeigt, dass der PD-L1-Status das Effektausmaß beeinflusst. Patienten deren Tumorzellen oder Tumorinfiltrierende Immunzellen weniger als 1 % PD-L1 exprimieren, profitierten nicht signifikant von der Atezolizumab-Therapie. Das OS der Interventionsgruppe betrug 11,8 Monate, in der Docetaxel-Gruppe 8,9 Monate, was einem HR von 0,84 (KI 95 % [0,69; 1,03]) bei einem p-Wert von 0,0887 entspricht. Weitere Effektmodifikationen sind die Tumorhistologie, Anzahl der Vortherapien und das Vorliegen einer EGFR-Mutation. Patienten mit NSCLC nicht-plattenepithelialer Histologie (n = 904) profitierten in höherem Ausmaß als Patienten deren Tumore eine plattenepitheliale Histologie aufweisen (n = 321). Bei Vorliegen einer nicht-plattenepithelialen Histologie betrug das OS 14,3 Monate mit Atezolizumab gegenüber 11,4 Monate mit Docetaxel, HR 0,79 (KI 95 % [0,68; 0,93]). Bei Patienten mit plattenepithelialer Histologie war der Überlebensvorteil geringer und statistisch nicht gesichert: 9,2 Monate mit Atezolizumab vs. 7,8 Monaten mit Docetaxel, HR 0,79 (KI 95 % [0,62; 1,01]). Weitere Effektunsicherheiten liegen für Patienten mit EGFR-Mutation HR 1,19 (KI 95 % [0,72; 1,97]) und Patienten mit zwei Vortherapien HR 0,86 (KI 95 % [0,65; 1,13]) vor (Fehrenbacher et al., 2018a). Die HRQoL wurde in OAK mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Ge-

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

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

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

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

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

Grundlegend für die Zulassung der Kombinationstherapie mit nab-Paclitaxel und Carboplatin waren die Ergebnisse der multizentrischen, offenen, (2:1) randomisierten Phase-III-Studie IMpower130 (Sponsor: Roche, GO29537, NCT02367781). Die Studie verglich die Wirksamkeit von 1.200 mg Atezolizumab plus nab-Paclitaxel plus Carboplatin mit nab-Paclitaxel plus Carboplatin. Eingeschlossen wurden 723 erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem nicht-plattenepitheliale NSCLC im Stadium IV, die bislang keine entsprechende Therapie erhalten hatten und einen guten Allgemeinzustand (ECOG-PS \leq 1) aufwiesen. Beide Patientengruppen erhielten jeweils vier oder sechs Therapiezyklen (Induktionsphase) und im Anschluss bzw. bei Krankheitsprogression eine Erhaltungstherapie mit Atezolizumab im Interventionsarm und BSC oder Pemetrexed im Vergleichsarm. Im Zulassungsverfahren wurden insbesondere die Ergebnisse der ITT-WT-Population herangezogen (n = 679). OS und PFS waren coprimary Wirksamkeitseindpunkte in IMpower130. Das OS im Interventionsarm betrug 18,6 Monate gegenüber 13,9 Monaten bei nab-Paclitaxel plus Carboplatin, was einem HR von 0,79 (KI 95 % [0,64; 0,95]) mit einem p-Wert von 0,033 entspricht. Das PFS, das von den Prüfern nach RECIST1.1-Kriterien erhoben wurde, betrug 7,0 Monate in der Gruppe Atezolizumab plus Chemotherapie und 5,5 Monate in der Vergleichsgruppe, das HR beträgt 0,64 (KI 95 % [0,54; 0,77]), p < 0,0001. Der pU reichte zudem eine explorative Analyse zum OS für einen späteren Datenschnitt ein. Der Punktschätzer bleibt zwar konstant, das HR beträgt 0,82, der Erwartungsbereich KI 95 % [0,67; 1,01] erreicht jedoch Werte \geq 1. Für den zweiten Datenschnitt besteht daher eine Effektunsicherheit für den Wirksamkeitseindpunkt OS. Auswertungen zur

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

Am 26. August 2019 genehmigte die EC die Zulassung in Kombination mit nab-Paclitaxel für die Behandlung des nicht-resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC bei Erwachsenen, deren Tumore mindestens 1 % PD-L1 exprimieren und die keine vorherige Chemotherapie erhalten haben. Die Zulassung definiert das Dosierungsschema mit 840 mg i. v. an Tag 1 und 8 eines 28tägigen Zyklus (EMA, 2019c). Kernevidenz im Europäischen Beurteilungsbericht ist die doppelblinde, multizentrische, 1:1-randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie IMpassion130 (Sponsor: Roche, WO29522, NCT02367794). Insgesamt 902 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in zwei Studienarme randomisiert und erhielten an Tag 1 und Tag 15 eines 28tägigen Behandlungszyklus eine Infusion mit 840 mg Atezolizumab oder Placebo und den Tagen 1, 8 und 15 100 mg/m² KOF nab-Paclitaxel. Coprimäre Wirksamkeitsendpunkte waren das per Prüfarzt nach RECIST1.1.-Kriterien bewertete PFS und OS der ITT-Population sowie der Teilpopulation der Patienten mit mindestens 1%iger PD-L1-Expression. Das PFS der Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$ im Atezolizumab-Arm war gegenüber der Vergleichsgruppe signifikant um 2,5 Monate verlängert, 7,5 Monate vs. 5,0 Monate, bei einem HR von 0,62 (KI 95 % [0,49; 0,78]) und p-Wert kleiner 0,0001. Für die ITT-Population ist der Effekt etwas schwächer ausgeprägt. Das PFS im Prüfarm beträgt 7,2 Monate gegenüber 5,5 Monate im Vergleichsarm, was einem HR von 0,8 (KI 95 % [0,69; 0,92]), p-Wert = 0,0025 entspricht. Diese Beobachtung könnte auf die Ergebnisse der Patienten mit PD-L1 < 1 % zurückzuführen sein, die in geringerem

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

Am 3. September 2019 stimmte die EC der vorerst letzten Zulassungserweiterung zu. Sie umfasst die Kombination mit Carboplatin und Etoposid zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit ES-SCLC (EMA, 2019d). Wirksamkeit und Sicherheit bei ES-SCLC untersuchte die multizentrische, 1:1-randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Phase-III-Studie IMpower133 (Sponsor: pU, GO30081, NCT02763579) mit 403 Patienten. Das Studienprotokoll definierte zwei Behandlungsschemata, die sich jeweils in eine Induktionsphase aus vier 21 Tage-

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

Am 16. März 2018 veröffentlichte der G-BA seinen Beschluss über die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V zu Atezolizumab. Die Bewertung erfolgte für das erste von der EC zugelassene Anwendungsgebiet, als Mono-


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

zumab-Arm profitierten hinsichtlich der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber der zVT Docetaxel. Effekte zuungunsten von Atezolizumab lagen für spezifische UE, die immunvermittelten UE und schwere immunvermittelte UE (CTCAE Grad ≥ 3) vor. In der Gesamtschau stellte der G-BA **einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Atezolizumab gegenüber der zVT Docetaxel fest (G-BA, 2018b). Für Patienten, für die eine BSC infrage kommt, legte der pU keine geeigneten Daten vor. Der G-BA postulierte für diese Patientengruppe **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** (G-BA, 2018b).

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

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

Passion133 vor. Die Patienten im Prüfarm erhielten vier Zyklen Atezolizumab plus Carboplatin und Etoposid, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Atezolizumab allein. Im Vergleichsarm erhielten die Patienten vier Zyklen Carboplatin plus Etoposid plus Placebo gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Placebo. Vorteile für den Endpunkt Mortalität stehen nachteilige Effekte bei Nebenwirkungen gegenüber, sodass der G-BA im Vergleich zu Carboplatin plus Etoposid einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** feststellte (G-BA, 2020d).

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

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescribe	PZ
B ¹	–	–	Nothing New ²	Schrittinnovation

¹ Für das Anwendungsgebiet UC

² Bezogen auf NSCLC Zweitlinientherapie

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
Urothelkarzinom zu bewertendes Arzneimittel			
Atezolizumab	1.200 mg 1x alle 3 Wochen	17	81.172,47 €
Vergleichstherapie BSC¹			
			Patientenindividuell
Vinflunin ²	320 mg/m ² KOF 1x alle 3 Wochen	17	70.453,78 €
Cisplatin-Monotherapie ²	50 – 120 mg/m ² KOF 1x alle 3 – 4 Wochen oder 15 – 20 mg/m ² KOF 5 Tage lang alle 3 Wochen	13 – 17 65 – 85	3.297,02 € 3.283,45 €
Cisplatin plus Gemcitabin ²			9.065,93 €
Cisplatin	70 mg/m ² KOF 1x alle 28 Tage	13	1.485,50 €
Gemcitabin	1.000 mg/m ² KOF an Tag 1, 8, 15 je 28 Tage Zyklus	13	7.580,43 €
NSCLC Erstlinie			
Atezolizumab + Bevacizumab + Carboplatin + Paclitaxel			152.394,21 € – 166.966,56 €
Induktionstherapie:			36.160,72 € – 68.829,39 €
Atezolizumab	1.200 mg 1x alle 3 Wochen	4 – 6	18.768 € – 28.152,30 €
Bevericumab	7,5 oder 15 mg/kg KG 1x alle 3 Wochen	4 – 6	10.552,80 € – 30.417,48 €
Carboplatin	500 mg/m ² KOF 1x alle 3 Wochen	4 – 6	1.967,32 € – 2.941,98 €
Paclitaxel	175 mg/m ² KOF 1x alle 3 Wochen	4 – 6	4.878,40 € – 7.317,60 €
Erhaltungstherapie:			83.564,85 € – 130.805,84 €
Atezolizumab	1.200 mg 1x alle 3 Wochen	11,4 – 13,4	53.489,37 € – 62.873,47 €
Bevericumab	7,5 oder 15 mg/kg KG 1x alle 3 Wochen	11,4 – 13,4	30.075,48 € – 67.932,37 €

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

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

Doxorubicin	50 mg/m ² KOF 1x alle 21 Tage	9 – 11	
+ Docetaxel	75 mg/m ² KOF 1x alle 21 Tage	17,4	21.829,39 € – 22.250,17 €
Doxorubicin	60 mg/m ² KOF 1x alle 21 Tage	7 – 9	
+ Cyclophosphamid	600 mg/m ² KOF 1x alle 21 Tage	17,4	2.269,34 € – 2.678,36 €
Doxorubicin	50 mg/m ² KOF 1x alle 21 Tage	9 – 11	
+ Paclitaxel ⁴	220 mg/m ² KOF alle 21 Tage	17,4	26.350,78 € – 26.771,56 €
Doxorubicin pegyliert, liposomal	50 mg/m ² KOF 1x alle 28 Tage	13	30.615,93 € – 44.223,01 €
Doxorubicin liposomal	60 – 75 mg/m ² KOF 1x alle 21 Tage	17,4	
+ Cyclophosphamid	600 mg/m ² KOF 1x alle 21 Tage	17,4	22.981,94 € – 34.991,06 €
Epirubicin-Monotherapie	60 – 90 mg/m ² KOF 1x alle 21 Tage	10 – 16	4.842,90 € – 5.904,17 €
Epirubicin	60 – 75 mg/m ² KOF 1x alle 21 Tage	12 – 16	
+ Cyclophosphamid	600 mg/m ² KOF 1x alle 21 Tage	17,4	5.554,64 € – 6.696,52 €
Epirubicin	60 mg/m ² KOF 1x alle 21 Tage	12 – 13	
+ Docetaxel	75 mg/m ² KOF 1x alle 21 Tage	17,4	25.277,32 € – 26.167,56 €
Epirubicin	60 mg/m ² KOF 1x alle 21 Tage	15 – 16	
+ Paclitaxel ⁴	175 mg/m ² KOF alle 21 Tage	17,4	25.283,20 € – 26.097,56 €
Paclitaxel-Monotherapie	175 mg/m ² KOF alle 21 Tage	17,4	20.193,40 €
Paclitaxel	175 mg/m ² KOF alle 21 Tage	17,4	
+ Gemcitabin	1.250 mg/m ² KOF Tag 1, 8 je 21 Tage Zyklus	34,8	27.951,71 €

¹ Patienten, die nicht für eine Therapie mit Cisplatin geeignet sind, mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ (Erstlinie);

² Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie,

³ Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-platteneithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR/ALK-Mutationen;

⁴ Erwachsene mit einem metastasierten NSCLC nicht-platteneithelialer Histologie und TPS $< 50\%$ oder bei EGFR/ALK-Mutation TPS-unabhängig nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie;

⁵ Pembrolizumab nur für Patienten mit TPS $\geq 1\%$;

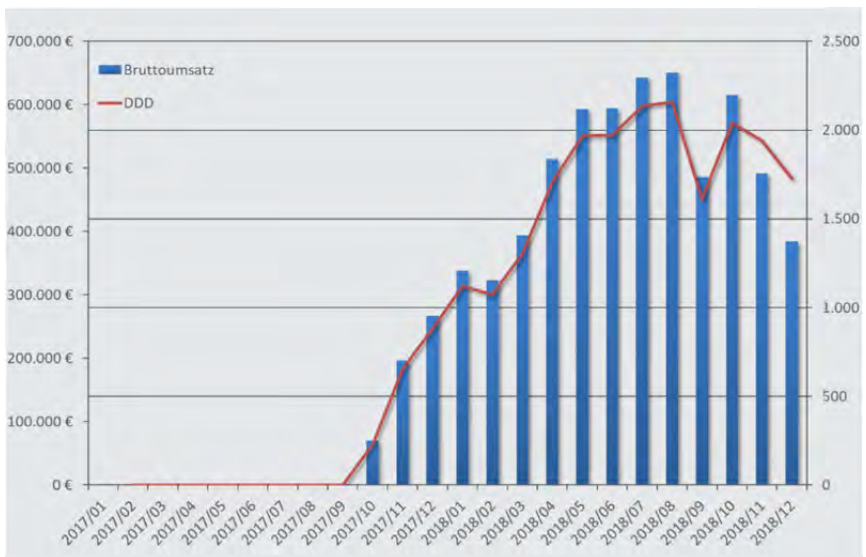
⁶ Pemetrexed außer bei überwiegend platteneithelialer Histologie;

⁷ Für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab und Pembrolizumab nicht angezeigt ist;

Versorgungsanalysen

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

Abbildung 4.2: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Atezolizumab nach Monaten (2017 – 2018)



Quellen

- Adams S, Diéras V, Barrios CH, Winer EP, Schneeweiss A, Iwata H et al. (2020). Patient-reported outcomes from the phase III IMpassion130 trial of atezolizumab plus nab-paclitaxel in metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 31(5): 582-589.
- a-t – arznei-telegramm (2019). Arzneimitteldatenbank. www.arznei-telegramm.de, letzter Zugriff: 5.11.2019.
- Aydin AM, Woldu SL, Hutchinson RC, Boegemann M, Bagrodia A, Lotan Y et al. (2017). Spotlight on atezolizumab and its potential in the treatment of advanced urothelial bladder cancer. *OncoTargets Ther* 10: 1487-1502.
- Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J et al. (2017). Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 389(10064): 67–76.
- Bordoni R, Ciardiello F, Pawel J von, Cortinovis D, Karagiannis T, Ballinger M et al. (2018). Patient-Reported Outcomes in OAK: A Phase III Study of Atezolizumab Versus Docetaxel in Advanced Non-Small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 19(5):441-449.e4.
- EMA – European Medicines Agency (2017). Tecentriq. EPAR. INN-atezolizumab. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecentriq-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 01.04.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2018a). Assessment Report. IMFINZI, INN-durvalumab. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imfizi-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 30.04.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2018b). Assessment Report. Keytruda, INN-pembrolizumab. Extension of Indication to include 1st line treatment of metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0043-epar-assessment-report-variation_en.pdf, letzter Zugriff: 30.04.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2018c). Tecentriq. EPAR. Variation. INN-atezolizumab. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0010-epar-assessment-report-variation_en.pdf, letzter Zugriff: 01.04.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2019a). Assessment Report. Tecentriq, INN-atezolizumab. Extension of indication to include in combination with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin the first-line treatment of adult patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0007-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf, letzter Zugriff: 19.04.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2019b). Assessment Report. Tecentriq; INN-atezolizumab. Extension of indication to include Tecentriq, in combination with nab-paclitaxel and carboplatin, indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) who do not have EGFR mutant or ALK-positive NSCLC. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf, letzter Zugriff: 19.04.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2019c). Assessment Report. Tecentriq; INN-atezolizumab. Extension of indication to include Tecentriq, in combination with nab-paclitaxel indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-x-0017-epar-assessment-report-extension_en.pdf, letzter Zugriff: 26.04.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2019d). Assessment Report. Tecentriq; INN-atezolizumab. Extension of Indication to include, in combination with carboplatin and etoposide, first-line treatment of adult patients with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC) for tecentriq. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf, letzter Zugriff: 26.04.2020.

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

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

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

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

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

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018a). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Atezolizumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3255/2018-03-16_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-313_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 14.04.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018b). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Atezolizumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4876/2018-03-16_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-313_TrG.pdf, letzter Zugriff: 15.04.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018c). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Atezolizumab (Urothelkarzinom). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4877/2018-03-16_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-314_TrG.pdf, letzter Zugriff: 15.04.2020.

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

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

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

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

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2020d). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

fen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes, kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6475/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_nAWG_D-491_TrG.pdf, letzter Zugriff: 21.04.2020.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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


PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2019). Neue Arzneistoffe, Atezolizumab (Tencentriq®). <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/atezolizumabtecentriq862017/>, letzter Zugriff: 5.11.2019.

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

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

- Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H et al. (2018). Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New Engl J Med* 379(22): 2108-2121.
- Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H et al. (2020). Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 21(1): 44-59.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). *Neue Arzneimittel 2017*. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W.-D, Klauber J (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Berlin, Heidelberg: Springer: 53-148.
- Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N et al. (2018a). Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 378(24): 2288-2301.
- Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N et al. (2018b). Overall survival (OS) analysis of IMpower150, a randomized Ph 3 study of atezolizumab (atezo) + chemotherapy (chemo) ± bevacizumab (bev) vs chemo + bev in 1L nonsquamous (NSQ) NSCLC. *J Clin Oncol* 36(15): 9002.
- Sternberg CN, Loria Y, James N, Choy E, Castellano D, Lopez-Rios F et al. (2019). Primary Results from SAUL, a Multinational Single-arm Safety Study of Atezolizumab Therapy for Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Nonurothelial Carcinoma of the Urinary Tract. *Eur Urol* 76 (1): 73-81.
- West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ et al. (2019). Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20(7): 924-937.
- Zhao Y, Lee CK, Lin C-H, Gassen RB, Xu X, Huang Z et al. (2019). PD-L1:CD80 Cis-Heterodimer Triggers the Co-stimulatory Receptor CD28 While Repressing the Inhibitory PD-1 and CTLA-4 Pathways. *Immunity* 51(6): 1059-1073.e9.

4.3 Avelumab

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

Bewertung

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

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

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

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

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

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

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

Primärer Endpunkt im Teil A der Studie war die Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR). Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. erhoben das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS), das progressionsfreie Überleben (*Progression-free Survival*, PFS), die Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DOR), die Zeit bis zur Progression (*Time to Disease Progression*, TTP) sowie die Sicherheit und Immunogenität von Avelumab. Die Patienten erhielten Avelumab alle zwei Wochen bis zur Krankheitsprogression oder bis die Behandlung nicht mehr vertragen wurde. Patienten mit radiologisch bestätigter Krankheitsprogression, die nicht mit einer deutlichen Verschlechterung des klinischen Zustands einherging, konnten die Behandlung fortführen (Kaufman et al., 2016).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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




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

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

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

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

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

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

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	–	–	Judgement Reserved	Sprunginnovation

Kosten

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

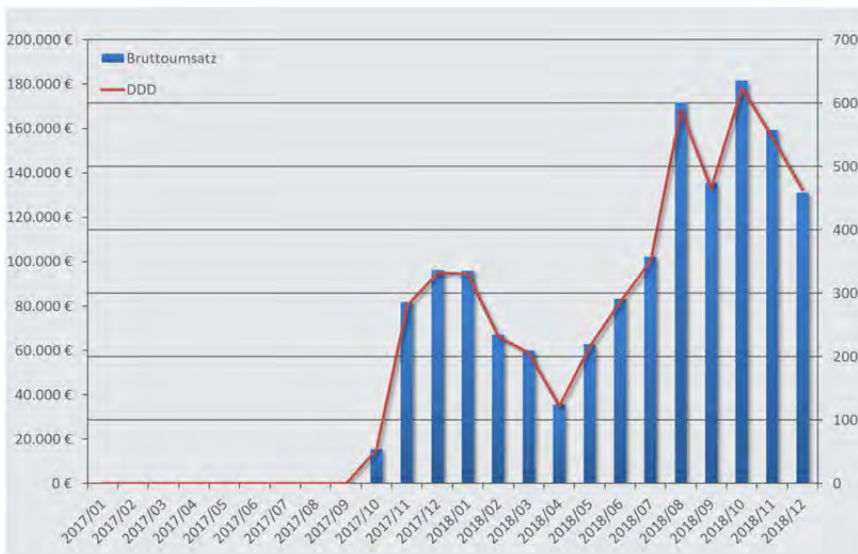
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

Versorgungsanalysen

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

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

Abbildung 4.3: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Avelumab nach Monaten (2017 – 2018)



Quellen

D'Angelo SP, Russell J, Lebbé C, Chmielowski B et al. (2018) Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. *JAMA Oncol*; 4(9): e180077.

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

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


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

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

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

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung des Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Avelumab. Stand der Information: März 2018. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/316/#beschluesse>, letzter Zugriff: 29.02.2020
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2019). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avelumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib). Stand der Information: Dezember 2019. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/508/>, letzter Zugriff: 29.02.2020.
- Kaufman HL, Russell J, Hamid O et al. (2016). Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*: 17(10): 1374-1385.
- Kaufman HL, Russell JS, Hamid O et al. (2018). Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer*: 6(1): 7.
- Lauer-Fischer (2020). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online, Stand der Information: 15. Februar 2020. <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 29.02.2020.
- Motzer RJ, Penkov K, Haanen J et al. (2019). Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*: 380(12): 1103-1115.
- Prescrire Int. (2019). Drugs in 2018: a brief review. *Prescrire International* 28 (203): 105-107.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2017). Neue Arzneistoffe, Avelumab [Bavencio®] 86 | 2017 <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/avelumabbavencior862017/>, letzter Zugriff: 29.02.2020.

4.4 Baricitinib

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

Bewertung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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




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

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

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

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

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

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weitere <i>Second-Line</i> -Therapieoption bei rheumatoider Arthritis  	 ZN nicht belegt  	 teils teurer, teils günstiger als zVT  

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Baricitinib¹	4 mg 1x tgl.	365	15.190,18 €
oder			
Baricitinib	s.o.	s.o.	s.o.
+ Methotrexat²	7,5 – 20 mg 1x wöch.	52	50,44 € – 936,04 €
			15.240,62 € – 16.126,23 €
zVT Patientenpopulation a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inkl. MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben			
Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.
Leflunomid	10 – 20 mg 1x tgl.	365	566,85 € – 781,14 €
Sulfasalazin	2.000 – 3.000 mg 2 – 3x tgl.	365	281,68 € – 422,52 €
Chloroquinphosphat	250 mg 1x tgl.	322	79,44 €
Hydroxychloroquinsulfat	200 – 400 mg 1 – 2x tgl.	365	102,09 € – 204,18 €
zVT Patientenpopulation b1) und b2) bDMARD-naive Patienten, die erstmalig eine Gabe von bDMARDs benötigen und Patientenpopulation c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben			
Adalimumab ³	40 mg alle 2 Wochen	26	12.153,79 € – 23.073,05 €
± Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.
			12.204,23 € – 24.009,09 €

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

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

¹ Für Patientenpopulation b1) ist nur die Monotherapie das zu bewertende Arzneimittel

² Für Patientenpopulation b2) ist nur die Kombinationstherapie das zu bewertende Arzneimittel

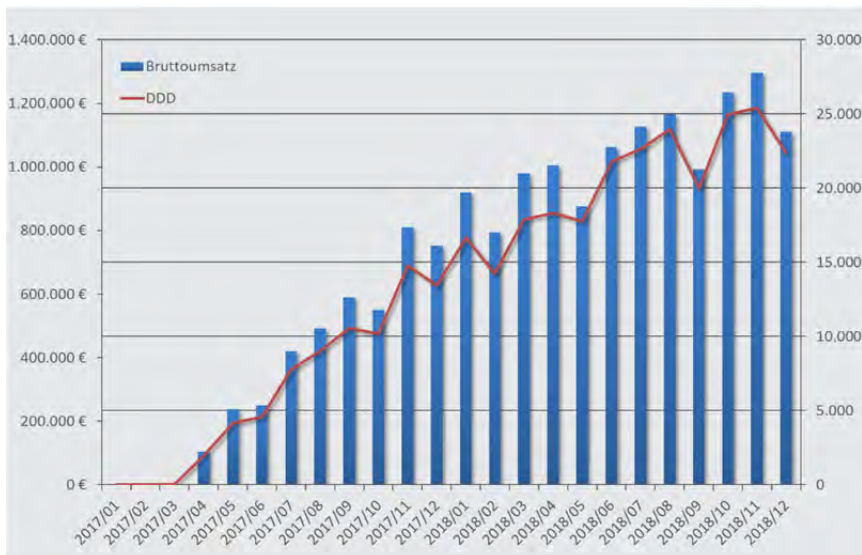
³ zVT als Monotherapie bei Patientenpopulation b1) und c)

⁴ zVT nur bei Patientenpopulation c)

Versorgungsanalysen

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

Abbildung 4.4: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Baricitinib nach Monaten (2017 – 2018)



Quellen

- atd - arznei-telegramm Datenbank. (2020). Wirkstoff: Baricitinib. <https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?art=mono&nummer=BIDY&ord=uaw>, letzter Zugriff: 02.04.2020.
- Dougados M, Van Der Heijde D, Chen YC, Greenwald M, Drescher E, Liu J et al. (2017). Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: Results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis* 76(1): 88–95.
- EMA – European Medicines Agency (2017). EPAR (Public Assessment Report) Olumiant. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/olumiant>, letzter Zugriff: 02.04.2020.
- EMA – European Medicines Agency. (2019). Fachinformation Olumiant® (Stand November 2019). <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-informationen.pdf>, letzter Zugriff: 02.04.2020.
- Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M et al. (2017). Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheum* 69(3): 506–517.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). *Arzneiordnungs-Report 2018*. Berlin, Heidelberg: Springer: 53–148.
- G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss. (2017). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baricitinib (Rheumatoide Arthritis). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/284/>, letzter Zugriff: 02.04.2020.

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

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

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

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

4.5 Brodalumab

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

Bewertung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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










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

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

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

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

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

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiterer Wirkstoff mit Angriff im IL-17-System  	 Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen, Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegen andere systemische Therapien  	 teils günstiger, teils teurer als die zVT  

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	Umstrittenes Therapieprinzip	–	–	Schrittinnovation

Kosten

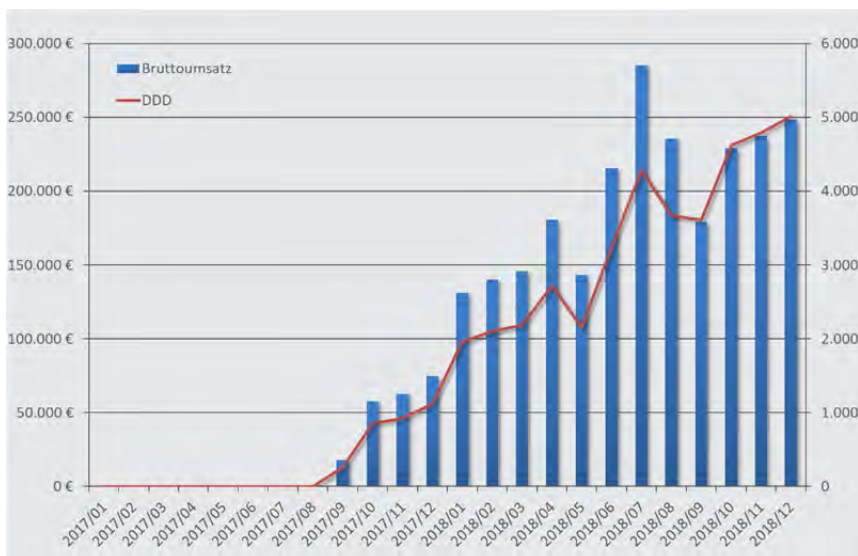
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Brodalumab	210 mg alle 2 Wochen	26	17.999,24 €
zVT für Patientenpopulation A (Systemische Therapie notwendig)			
Fumarsäureester	120 – 720 mg 1 – 3x tgl.	365	1.068,96 € – 6.413,74 €
Ciclosporin	2,5 – 5 mg/kg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

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

Versorgungsanalysen

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

Abbildung 4.5: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Brodalumab nach Monaten (2017 – 2018)



Quellen

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

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

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

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

- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer: 53-148.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brodalumab (Plaque-Psoriasis). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/310/>, letzter Zugriff: 06.04.2020.
- Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L et al. (2015). Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *NEJM* 373(14): 1318-1328.
- Papp KA., Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C et al. (2016). A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 175(2): 273-286.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung (2019). Brodalumab | Kyntheum | 51 | 2017. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/brodalumabkyntheumr512017/>, letzter Zugriff: 06.04.2020.

4.6 Cenegermin

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

Bewertung

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

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

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

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

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

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

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




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

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

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

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

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

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

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	–	–	Possibly helpful	Sprunginnovation

Kosten

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

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

Versorgungsanalysen

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


Quellen

- Alder J, Mertsch S, Menzel-Severing J, Geerling G (2019). Aktuelle und experimentelle Therapieansätze bei neurotropher Keratopathie. *Der Ophthalmologe* 116(2): 127–137.
- Bonini S, Lambiase A, Rama P, Filatori I, Allegretti M, Chao W et al. (2018a). Phase I Trial of Recombinant Human Nerve Growth Factor for Neurotrophic Keratitis. *Ophthalmology* 125(9): 1468-1471.
- Bonini S, Lambiase A, Rama P, Sinigaglia F, Allegretti M, Chao W et al. (2018b). Phase II Randomized, Double-Masked, Vehicle-Controlled Trial of Recombinant Human Nerve Growth Factor for Neurotrophic Keratitis. *Ophthalmology* 125(9): 1332-1343.
- Lauer-Fischer (2020). LAUER-TAXE® Online 4.0. 2020. <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 15.05.2020.
- CHMP (2017). EPAR - Assessment report OXERVATE International non-proprietary name: cenergermin. 2017. https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/oxervate-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 04.05.2020.

- ClinicalTrials.gov (2012). NGF0212 (REPARO) Evaluation of Safety and Efficacy of rhNGF in Patients With Stage 2 and 3 Neurotrophic Keratitis. 2012. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01756456?term=NGF0212&draw=2&rank=1>, letzter Zugriff: 11.05.2020.
- ClinicalTrials.gov (2014). NGF0214 - Evaluation of Efficacy of 20 µg/ml rhNGF New Formulation (With Anti-oxidant) in Patients With Stage 2 and 3 NK. 2014. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02227147?term=NGF0214&draw=2&rank=1>, letzter Zugriff: 11.05.2020.
- ClinicalTrials.gov (2020). 13 Studies found for: rhNGF. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=&cond=&term=rhNGF&cntry=&state=&city=&dist=>, letzter Zugriff: 14.05.2020.
- COMP (2016). Public summary of opinion on orphan designation - Recombinant human nerve growth factor for the treatment of neuropathic keratitis. 2016. https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/15/1586-public-summary-opinion-orphan-designation-recombinant-human-nerve-growth-factor-treatment_en.pdf, letzter Zugriff: 04.05.2020.
- Dompé Customer Service (2020). Persönliche Mitteilung des pU Customer Services.
- EMA – European Medicines Agency (2017a). New medicine for rare eye disease - Oxervate reviewed under accelerated assessment. 2017. <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-medicine-rare-eye-disease#comment-37350>, letzter Zugriff: 04.05.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2017b). Cenegermin - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2017. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/oxervate-epar-product-information_de.pdf, letzter Zugriff: 05.05.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2017c). Oxervate - Cenegermin. 2017. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/oxervate>, letzter Zugriff: 17.05.2020.
- EudraCT – European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (2020). NGF 0212 - Clinical Trial Results. 2020. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=rhNGF>, letzter Zugriff: 15.05.2020.
- Fleeman N, Mahon J, Nevitt S, Duarte R, Boland A, Kotas E et al. (2019). Cenegermin for Treating Neurotrophic Keratitis. *PharmacoEconomics - open* 3(4): 453–461.
- Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A, Steden M (2020). Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen. 2020. https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen/Produkte/Arzneimittel-Klassifikation/wido_arz_amtl_atc-index_2020_1219.zip, letzter Zugriff: 05.05.2020.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). *Neue Arzneimittel 2017*. In: Schwabe, U, Paffrath, D, Ludwig, W-D, Klauber, J (Hrsg.). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 53–148.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018a). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Cenegermin. 2018. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3305/2018-05-03_AM-RL-XII_Cenegermin-D-329_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 04.05.2020.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018b). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Cenegermin. 2018. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4967/2018-05-03_AM-RL-XII_Cenegermin-D-329_TrG.pdf, letzter Zugriff: 04.05.2020.
- HAS – Haute Autorité de Santé (2018). Brief summary of the transparency committee opinion - OXERVATE (cenegermin), recombinant human nerve growth factor. 2018. https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2868709, letzter Zugriff: 04.05.2020.

- Mergler S, Dietrich-Ntoukas T, Pleyer U (2019). Neurotrophe Keratopathie. *Der Ophthalmologe* 116(8): 797-810.
- Pflugfelder SC, Massaro-Giordano M, Perez VL, Hamrah P, Deng SX, Espandar L et al. (2020). Topical Recombinant Human Nerve Growth Factor (Cenergermin) for Neurotrophic Keratopathy. *Ophthalmology* 127(1): 14-26.
- Prescrire int. (2019). Cenergermin eye drops (OXERVATE®) in neurotrophic keratitis. *Prescrire international* 28(204).
- Prescrire int. (2020). Drugs in 2019: therapeutic advances, compared with the previous 9 years. *Prescrire international* 29(214).
- PZ online (2017). Arzneistoffe 2017. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/cenergerminoxervater672017/>, letzter Zugriff: 03.05.2020.
- Urquhart L (2018). Regulatory watch. *Nat Rev Drug Discov* 17(11): 779.
- Weinlander E, Ling J, Reddy A, Nallasamy N (2020). Epithelial Plaque Formation Secondary to Recombinant Human Nerve Growth Factor. 2020. https://journals.lww.com/corneajrnl/Abstract/9000/Epithelial_Plaque_Formation_Secondary_to.96198.aspx, letzter Zugriff: 12.05.2020.

4.7 Cladribin

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

Bewertung

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

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

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

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

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

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

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

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










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

progressiven multifokalen Leukenzephalopathie und malignen Erkrankungen hin (EMA, 2020).

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

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

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

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weitere krankheitsmodifizierende Therapie bei RRMS  	 ZN nicht belegt  	 teils günstiger, teils teurer als zVT  

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescribe	PZ
–	Umstrittenes Therapieprinzip	–	Not acceptable	–

Kosten

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

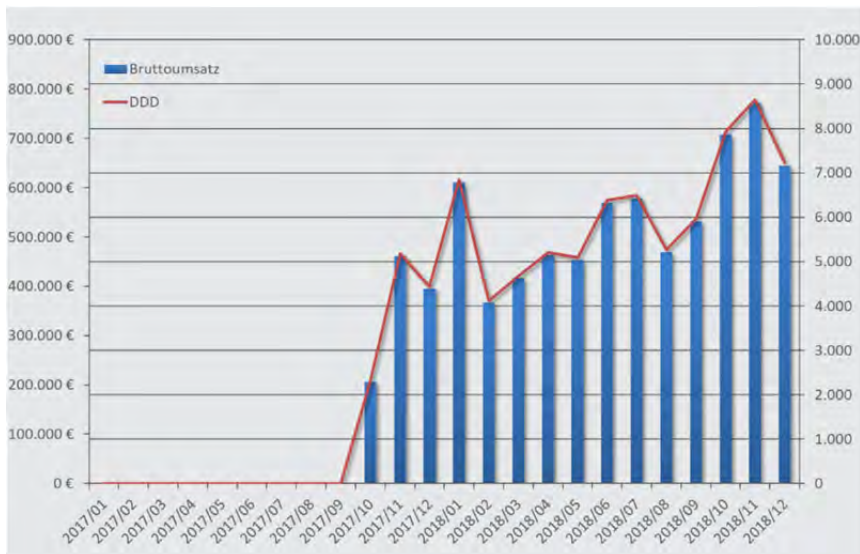
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

* zVT nur für Patientenpopulation b)

Versorgungsanalysen

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

Abbildung 4.7: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Cladribin nach Monaten (2017 – 2018)



Quellen

- atd – arznei-telegramm Datenbank. (2017). Wirkstoff: Cladribin. <https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?art=mono&nummer=57503&ord=uaw>, letzter Zugriff: 25.03.2020.
- EMA – European Medicines Agency. (2017). EPAR (Public Assessment Report) Mavenclad. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mavenclad>, letzter Zugriff: 25.03.2020.
- EMA – European Medicines Agency. (2020). Fachinformation Mavenclad® (Stand Januar 2020). https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_en.pdf, letzter Zugriff 17.07.2020.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cladribin (Hochaktive schubförmige Multiple Sklerose). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/334/>, letzter Zugriff: 25.03.2020.
- Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS et al. (2010). A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 362(5): 416–426.
- Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, et al. (2018). Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler* 24(12): 1594–1604.
- Prescrire Int. (2018). Oral cladribine (Mavenclad) and multiple sclerosis. *Prescrire Int.* 27, 207.

4.8 Dimethylfumarat

Handelsname: Skilarence®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Psoriasis vulgaris	Almirall Hermal GmbH
ATC-Code: D05BX02	Markteinführung: September 2017
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 0,48 g ▼

Bewertung

Dimethylfumarat ist ein Fumarsäureester mit immunmodulierenden und entzündungshemmenden Eigenschaften. Der Wirkungsmechanismus bei Psoriasis ist jedoch nicht vollständig geklärt. Vermutet wird, dass durch Wechselwirkung mit intrazellulär reduziertem Glutathion der Zellstoffwechsel so verändert wird, dass weniger entzündungsfördernde Stoffe produziert werden und die Hyperproliferation der epidermalen Keratinozyten gebremst wird (Fachinformation Skilarence®, 2019; arznei-telegramm, 2017).

Fumarsäureester werden schon seit 1959 zur Psoriasisbehandlung eingesetzt. Im Jahr 1994 wurde eine Kombination aus den Fumarsäureestern, Dimethylfumarat und Ethylhydrogenfumarat-salzen (Fumaderm®) zur systemischen Behandlung der Psoriasis vulgaris in Deutschland zugelassen – zunächst nur bei schwerer Schuppenflechte, seit 2008 auch bei mittelschwerer (arznei-telegramm, 2017). Für die Wirkung dieser Kombination wird hauptsächlich Dimethylfumarat verantwortlich gemacht. Im Juni 2017 wurde Dimethylfumarat als Monopräparat in Form von magensaftresistenten Tabletten (Skilarence®) zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris bei Patienten, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen, von der europäischen Arzneimittelbehörde EMA zugelassen. Da es sich um einen bekannten Wirkstoff handelt, erfolgte die Zulassung zum einen auf der Basis einer neu durchgeführten Phase-III-Studie, zum anderen wurden aber auch publizierte Daten zur Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit, die für das Gemisch aus Fumarsäureestern vorliegen, herangezogen (EMA, 2017; CHMP, 2017). Als Tecfidera® ist Dimethylfumarat zudem zur oralen Behandlung der schubförmigen remittierenden Multiplen Sklerose seit 2014 im Handel.

Das Mittel darf nur in langsam steigender Dosierung angewendet werden, um die Magen-Darm-Verträglichkeit zu verbessern. Die Dosis sollte zwei Monate lang schrittweise gesteigert werden. Hierfür stehen zwei Dosierungen – 30 mg und 120 mg – zur Verfügung. In der ersten Woche wird täglich eine 30 mg-Tablette (abends) eingenommen, in der zweiten Woche zweimal täglich eine 30 mg-Tablette (morgens und abends), in der dritten Woche dreimal täglich eine 30 mg-Tablette (morgens, mittags und abends). Ab der vierten Woche wird die

Behandlung auf eine einzige Tablette mit 120 mg (abends) umgestellt. Wenn sich das Hautbild ausreichend verbessert hat, wird die Dosis schrittweise auf die geringstmögliche Menge abgesenkt.

Die Zulassung beruht im Wesentlichen auf der BRIDGE-Studie, einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden Dreiarmsstudie über einen Zeitraum von 16 Wochen mit einem Vergleich von Dimethylfumarat mit der Fumarsäureesterkombination Fumaderm® sowie einer Placebogruppe (Mrowietz et al., 2017). Bis bei Fumarsäureestern die volle Wirksamkeit eintritt, dauert es durchschnittlich länger als bei anderen zur Induktionstherapie eingesetzten Psoriasis-Mitteln, weshalb eine Endpunkterhebung nach 16 Wochen gewählt wurde.

671 Patienten mit mäßiger bis schwerer Psoriasis mit oder ohne systemischer Vorbehandlung wurden randomisiert (Dimethylfumarat n = 267; Fumaderm® n = 273; Placebo n = 131). Eine mindestens 75 %ige Verbesserung des PASI (PASI 75-Ansprechen) wurde als primärer Endpunkt gewählt. Als zweiter primärer Endpunkt wurde zusätzlich die standardisierte globale Einschätzung des Arztes (*Physicians's Global Assessment*, PGA) erhoben.

Den primären Endpunkt (PASI 75) erreichten nach 16 Wochen 37,5 % der Patienten, die mit Dimethylfumarat behandelt worden waren, im Vergleich zu 15,3 % unter Placebo und 40,3 % unter Fumaderm®. Auch beim zweiten primären Endpunkt schneidet Fumaderm® numerisch etwas besser ab als Dimethylfumarat. Nach 16 Wochen hatten 33,0 % der Patienten in der Dimethylfumaratgruppe ein „erscheinungsfreies oder nahezu erscheinungsfreies“ Hautbild im Vergleich zu 37,4 % in der Fumaderm®-Gruppe und 13,0 % in der Placebogruppe. Beide Mittel sind Placebo signifikant überlegen. Für Skilarence® wird nach hierarchischer Testung zudem eine Nichtunterlegenheit gegenüber Fumaderm® errechnet.

Als Nichtunterlegenheitsgrenze wurde eine Differenz von 15 % beim PASI 75 gewählt, bei einer angenommenen Differenz zu Placebo von 40 %. Tatsächlich betrug die Differenz zu Placebo jedoch nur 22 %. Die EMA kritisiert aus diesem Grund die Höhe der Nichtunterlegenheitsgrenze, die der Behörde angesichts des tatsächlichen Unterschieds zu Placebo unangemessen hoch erscheint. Es wurde zudem in der BRIDGE-Studie eine Abbruchrate von 15 % angenommen, tatsächlich scheiden jedoch mehr als doppelt so viele Teilnehmer vorzeitig aus. Durch die hohe Abbruchrate könnten potenzielle Unterschiede zwischen den aktiven Behandlungsgruppen verwischt worden sein (arznei-telegramm, 2017).

Nach Ansicht der Behörde weisen die Daten aber zumindest auf eine ähnliche Wirksamkeit hin. Beide Mittel sollen gemäß EMA zudem hinreichend vergleichbar sein, um publizierte Erfahrungen zu Fumaderm®, unter anderem zur

Langzeitwirksamkeit und -sicherheit, auf das Monopräparat zu übertragen. Wird das Mittel nach 16 Wochen abgesetzt, bleibt nach Ansicht der EMA *“a considerable extent of the treatment effect”* über den Zeitraum von bis zu einem Jahr erhalten, wobei die Aussagekraft durch *Drop-outs* reduziert ist (EMA, 2017).

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind gastrointestinale Beschwerden (Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen) und Hitzegefühle bzw. Erröten (Flush). Bis zu 60 von 100 Behandelten leiden insbesondere in den ersten Wochen nach Therapiebeginn unter diesen Beschwerden. Lymphopenien treten bei 10 von 100 Behandelten auf (Fachinformation Skilarence®, 2019). In der Mehrzahl der Fälle ist die Lymphopenie nur leicht ausgeprägt und vorübergehend (Smith, 2017). In Einzelfällen trat unter der Behandlung mit der Kombination aus Fumarsäureestern (Fumaderm®) wie auch unter Dimethylfumarat in der MS-Therapie bei anhaltender mäßiger bis schwerer Lymphopenie eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) auf (Fachinformation Fumaderm®, 2020; Fachinformation Tecfidera®, 2020). PML ist eine durch das John-Cunningham-Virus (JCV) hervorgerufene opportunistische Gehirninfection, die tödlich verlaufen oder zu schwerer Behinderung führen kann. Anzeichen hierfür können Denk- und Orientierungsstörungen, Sinnestäuschungen und Verwirrtheit sein, aber auch neurologische Defizite wie eine gestörte Empfindungsfähigkeit auf einer Körperseite.

Bei der Behandlung mit Dimethylfumarat müssen die vorgesehenen, regelmäßigen Blutbildkontrollen strikt eingehalten werden. Sinkt die Leukozytenzahl unter einen bestimmten Wert, muss die Dosis verringert bzw. das Mittel abgesetzt werden. Auch die Leber- und Nierenwerte müssen regelmäßig überprüft werden. Im November 2015 versandte der pU von Fumaderm® einen Rote-Hand-Brief mit Maßnahmen zur Senkung des Risikos einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie, in dem vierwöchige Blutbildkontrollen gefordert werden (Biogen, 2015).

Dimethylfumarat wurde vom G-BA für die Indikation Plaque-Psoriasis im Jahr 2016 bewertet. **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt**, weder für die Patientenpopulation A (Ersttherapie-Kollektiv mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für das eine systemische und/oder Phototherapie geeignet ist) noch für die Patientenpopulation B (Patienten, bei denen andere systemische Therapien erfolglos, unverträglich oder kontraindiziert waren) (G-BA, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 bekannter Wirkstoff mit neuer Indikation, als Bestandteil eines Kombinationsmittels schon länger verfügbar  	 kein Zusatznutzen festgestellt  	 z.T. günstiger als zVT  

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
–	Mittel der Reserve	–	–	–

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Dimethylfumarat	120 – 720 mg 1 – 3x tgl.	365	968,97 € – 5.813,79 €
zVT Patientenpopulation A Systemische Therapie notwendig			
Fumarsäureester	120 – 720 mg 1 – 3x tgl.	365	1.068,96 € – 6.413,74 €
Ciclosporin	2,5 – 5 mg/kg KG 2x tgl.	365	2.344,98 € – 4.958,89 €
Methotrexat	7,5 – 30 mg 1x wöch.	52	50,44 € – 1.452,58 €
Secukinumab	300 mg 1x monatl.	12	21.111,56 €
zVT Patientenpopulation B Systemische Therapie mit Ciclosporin, MTX od. orale PUVA unzureichend wirksam bzw. vorliegen von Kontraindikationen oder Auftreten von UAW unter dieser Therapie			
Adalimumab	40 mg alle 2 Wochen	26	12.153,79 € – 23.073,05 €
Infliximab	5 mg/kg KG alle 8 Wochen	6,5	14.585,79 € – 18.979,12 €
Ustekinumab	45 mg alle 12 Wochen	4,3	22.302,47 €
Secukinumab	s.o.	s.o.	s.o.

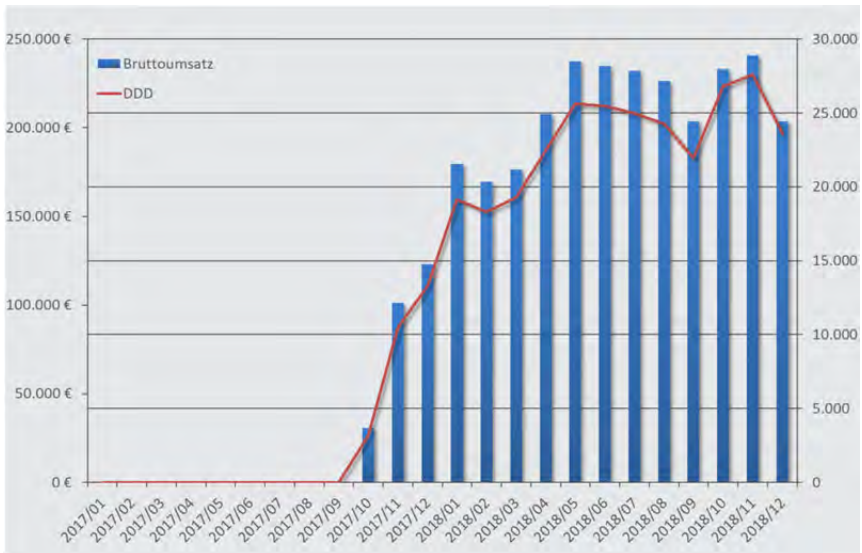
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

Versorgungsanalysen

In den ersten Monaten nach der Markteinführung im September 2017 stieg die Verordnung von Dimethylfumarat steil an, obwohl das Nutzenbewertungsverfahren des G-BA keinen Zusatznutzen festgestellt hatte. Dies lässt sich möglicherweise durch die im Vergleich zu Fumaderm® knapp 10 % geringeren Kosten erklären (arznei-telegramm, 2017). In den ersten Monaten 2018

wird mit ca. 19.000 DDD und Kosten von rund 170.000 € monatlich ein erstes Plateau erreicht. In der zweiten Jahreshälfte 2018 kommt es zu einem Anstieg der Verordnungen auf rund 25.000 bis 28.000 DDD und Bruttokosten von rund 240.000 €.

Abbildung 4.8: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Dimethylfumarat nach Monaten (2017 – 2018)



Quellen

a-t – arznei-telegramm (2017). Neu auf dem Markt: Erstes Dimethylfumarat-Monopräparat (Skilarence) bei Psoriasis. a-t, 48: 99-101. https://www.arznei-telegramm.de/html/2017_11/1711099_02.html, letzter Zugriff: 12.06.2020.

Biogen (2015). Rote-Hand-Brief zu Fumaderm® initial / Fumaderm® (Fumarsäureester): Maßnahmen zur Senkung des Risikos einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML). Stand der Information: November 2015. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2015/rhb-fumaderm.html>, letzter Zugriff: 16.03.2020.

EMA – European Medicines Agency (2017). Assessment report Skilarence – International non-proprietary name: dimethyl fumarate. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/skilarence-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 16.03.2020.

Fachinformation Fumaderm® (2020). Fachinformation Fumaderm® initial Fumaderm®. Stand der Information: Januar 2020. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 16.03.2020.

Fachinformation Skilarence® (2019). Fachinformation Skilarence 30 mg/120 mg magensaftresistente Tabletten. Stand der Information Juli 2019. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 16.03.2020.

Fachinformation Tecfidera® (2020). Fachinformation Tecfidera® 120 mg/240 mg magensaftresistente Hartkapseln. Stand der Information: Januar 2020. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 16.03.2020.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer: 53–148.G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Dimethylfumarat. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3527/2016-01-07_AM-RL-XII_Dimethylfumarat-Aenderung_2014-05-01-D-100_TrG.pdf, letzter Zugriff: 16.03.2020.


KV NO – Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein(2017). Übersicht zur frühen Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. https://www.kvno.de/downloads/verordnungen/uebersicht_fnb.pdf, letzter Zugriff: 20.06.2017.

Mrowietz U, Szepletowski JC, Loewe R, van de Kerkhof P, Lamarca R, Ocker WG et al. (2017). Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm(®) - and placebo-controlled trial (BRIDGE). Br J Dermatol 176(3): 615-623.

Lauer-Fischer (2017). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online Dimethylfumarat. Skilarence®. Preise und Packungsgrößen. <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 06.04.2020.

Smith D (2017). Fumaric acid esters for psoriasis: a systematic review. Ir J Med Sci 186(1): 161-177.

4.9 Dupilumab

Handelsname: Dupixent®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: mittelschwere oder schwere Neurodermitis	Sanofi Aventis Gruppe
ATC-Code: D11AH05	Markteinführung: September 2017
Darreichungsform: Injektion	DDD: 21,4 mg 

Bewertung

Dupixent® (Dupilumab) ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) produziert wird. Er bindet an die Alpha-Untereinheit des Interleukin(IL)-4 Rezeptors und hemmt somit die IL-4/IL-13 Signalwege (EMA, 2020).

Der Wirkstoff ist seit September 2017 zur Behandlung bei Erwachsenen mit mittelschwerer und schwerer Neurodermitis (auch atopische Dermatitis oder atopisches Ekzem genannt) zugelassen (CHMP, 2017). Nach positivem Votum des CHMP im Juni 2019 folgte die Zulassung für Jugendliche ab zwölf Jahren unter den gleichen Voraussetzungen (CHMP, 2019a).

Das Präparat steht als Fertigspritze in verschiedenen Dosierungen zur Verfügung (200 und 300 mg). Erwachsenen und Jugendlichen über 60 kg KG werden als Anfangsdosis zwei Spritzen zu je 300 mg unter die Haut gespritzt. Danach erhalten sie alle zwei Wochen eine Spritze zu 300 mg. Jugendlichen unter 60 kg KG werden bei erster Anwendung zwei Spritzen zu je 200 mg unter die Haut gespritzt, bevor die Therapie alle zwei Wochen mit einer Spritze zu 200 mg weitergeführt wird (Fachinformation Dupixent®, 2019a; 2019b).

Dupixent® ist auch zur zielgerichteten Therapie bei schwerem Asthma zugelassen. Die Zulassung bezieht sich auf die *Add-on* Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren mit schwerem Asthma mit Typ 2 Inflammation, die durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder ein erhöhtes FeNO (fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid) gekennzeichnet ist, das nicht ausreichend durch hochdosierte inhalative Kortikosteroide (ICS) und einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel kontrolliert werden kann (CHMP, 2019b).

Basis für die Zulassung von Dupilumab bei Neurodermitis sind die Studien CHRONOS, CAFE, SOLO 1, SOLO-Continue und SOLO 2 des pU, die im Folgenden beschrieben werden.

Die Wirksamkeit von Dupilumab bei Neurodermitis wurde in der CHRONOS-Studie über 52 Wochen mit einem *Follow-up* von zwölf Wochen untersucht. In der randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Phase-III-Studie wurden die erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis drei Behandlungsarmen zugeteilt: 319 Patienten wurde Dupilumab einmal wöchentlich zu 300 mg injiziert (zusätzlich wurden topische Kortikosteroide angewendet) und 106 Patienten erhielten Dupilumab alle zwei Wochen zu 300 mg injiziert (zusätzlich auch hier die Anwendung von topischen Kortikosteroide). In beiden Fällen ging eine Anfangsdosis von 600 mg voraus. Im dritten Behandlungsarm erhielten 315 Patienten zusätzlich zu den topischen Kortikosteroiden ein Placebo. Litten die Patienten nach zwei Wochen noch zu stark an den Symptomen der Neurodermitis, konnte eine sogenannte *Rescue*-Therapie mit jedem topisch angewendeten Medikament gegen Neurodermitis eingesetzt werden. Wurden systemische Arzneimittel oder Phototherapie angewendet, musste die Studienbehandlung vorerst aussetzen (NCT02260986; Blauvelt et al., 2017).

Nach 52 Wochen konnten die Ergebnisse von 623 Patienten (270, 89 und 264) evaluiert werden. Coprimärer Endpunkt war der Anteil von Patienten, deren Schweregrad der Neurodermitis auf der vierstufigen *Investigator's Global Assessment* (IGA)-Skala zwischen „0“ und „1“ („frei“/„fast frei“) lag sowie im Vergleich zur *Baseline* nach 16 Wochen wenigstens um zwei Stufen verbessert war. Der zweite coprimäre Endpunkt war der Anteil von Patienten, die in dieser Zeit eine 75 %ige Verbesserung auf dem *Eczema Area and Severity Index* (EASI-75) erreichten. Die Messungen nach 52 Wochen gehörten zu den sekundären Endpunkten. Nach 16 Wochen erreichten 39 % (125 Patienten), die Dupilumab wöchentlich neben topischen Kortikosteroiden erhalten hatten, den coprimären Endpunkt „0“/„1“ („frei“/„fast frei“) auf der IGA-Skala. In der Gruppe der Patienten, die neben topischen Kortikosteroiden alle zwei Wochen mit Dupilumab behandelt wurden, waren es ebenfalls 39 % (41 Patienten) und in der Placebogruppe, die ebenfalls zusätzlich topische Kortikosteroide angewendet hatte, waren es mit einem signifikanten Unterschied dazu lediglich 12 % (39 Patienten). Der Endpunkt EASI-75 (eine 75 %ige Verbesserung des EASI in Woche 52) wurde zu 64 % (204 Patienten), 69 % (73 Patienten) und mit einem signifikanten Unterschied dazu 23 % (73 Patienten) erreicht. Zu den weiteren klinischen und patientenrelevanten Endpunkten der Studien gehörte das flächenhafte Ausmaß, die Intensität der Symptome, Schlaflosigkeit, Juckreiz und Lebensqualität, die unter anderem mit eigens für Neurodermitis validierten Instrumenten gemessen wurden (*Peak Pruritus Numerical Rating Scale*, NRS; SCORAD, *Scoring Atopic Dermatitis*; *Patient-Oriented Exzema Measure*, POEM; *Dermatology Life Quality Index*, DLQI etc.). Nach 52 Wochen verbesserte sich der Juckreiz in den Dupilumabgruppen im Mittelwert um 4,1 und 4,2 Punkte sowie in

der Placebogruppe um 2,1 Punkte auf der *Peak Pruritus* NRS. Der SCORAD-Wert veränderte sich zur *Baseline* um 66,1 und 66,2 % in den Dupilumabgruppen und in der Placebogruppe um 34,1 %. Die patientenorientierten Einschätzungen des Schweregrads auf der POEM-Skala sowie die Lebensqualität (DLQI) verbesserten sich ebenfalls stärker in den Dupilumabgruppen als in der Placebogruppe: POEM-Werte verbesserten sich im Mittelwert um 12,7, 13,7 und 5,3 Punkte, DLQI-Werte um 10,7, 10,9 und 5,6 Punkte (NCT02260986; Blauvelt et al., 2017).

Unerwünschte Ereignisse traten bei Patienten der Gruppe, die neben topischen Kortikosteroiden jede Woche mit Dupilumab behandelt wurde, zu 83 % (261 Patienten) auf. In der Gruppe, die alle zwei Wochen mit Dupilumab behandelt wurde, waren es 88 % (97 Patienten) und in der Placebogruppe waren es 84 % (266 Patienten), die von unerwünschten Ereignissen berichteten. Schwere unerwünschte Ereignisse traten in den drei Gruppen zu 3 %, 4 % und 5 % auf. Bei den Patienten, die mit Dupilumab plus topische Kortikosteroide behandelt wurden, traten im Vergleich zur Placebogruppe häufiger Reaktionen an der Injektionsstelle und Konjunktivitis auf (NCT02260986; Blauvelt et al., 2017).

Die CAFE-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie über einen Zeitraum von 16 Wochen, in der insgesamt 325 erwachsene Patienten drei Studienarmen zugeteilt wurden: Dupilumab wurde zu 300 mg bei 110 Patienten einmal pro Woche injiziert, bei 107 alle zwei Wochen und 108 Patienten bekamen eine Placebobehandlung. In jedem der drei Behandlungsarme fand zudem eine Therapie mit topischen Kortikosteroiden statt. Während des Behandlungszeitraums gab es die Möglichkeit, die Behandlung anzupassen, wenn dies notwendig war. Hierzu wurden stärker wirksame topische oder systemische Therapien eingesetzt (mit jeder systemischen *Rescue*-Therapie musste die Studienbehandlung unterbrochen werden). In die Studie waren ausschließlich Patienten mit schwerer Neurodermitis eingeschlossen, für die eine Therapie mit Ciclosporin nicht geeignet war. Somit kann die Studienpopulation als *difficult-to-treat-population* bezeichnet werden. Nach Ablauf der Behandlungsdauer von 16 Wochen konnten die Patienten an einer offenen und einarmigen Extensionsphase teilnehmen, wenn sie hierfür geeignet waren (z. B. wenn sich bisher keine Nebenwirkungen ergeben haben). Alle restlichen Patienten wurden weitere zwölf Wochen hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen nachbeobachtet und weiter mit topischen Kortikosteroiden behandelt, wenn dies notwendig war. Im Ergebnis erreichten nach 16 Wochen signifikant mehr Patienten, die wöchentlich mit Dupilumab behandelt wurden, eine mindestens 75 %ige Verbesserung im EASI (primärer Endpunkt). In der Gruppe der wöchentlich behandelten Patienten waren dies 59,1 % und in der Gruppe der alle zwei Wochen behandelten Patienten 62,6 % gegenüber 29,6 % der Patienten aus der Placebogruppe. Weitere

Endpunkte wie Juckreiz, Schmerz, Schlafstörungen, Angst oder depressive Symptome sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbesserten sich in den Dupilumabgruppen signifikant. Die Anteile an Patienten, die Nebenwirkungen erlebten, waren in den drei Gruppen ähnlich hoch: In der Gruppe der wöchentlich behandelten Patienten lag der Anteil bei 69,1 %, in der Gruppe der zwei wöchentlich behandelten Patienten bei 72 % und in der Placebogruppe bei 69,4 %. Schwere unerwünschte Ereignisse traten in den Gruppen zu 1,8 %, 1,9 % und 1,9 % auf. In der mit Dupilumab behandelten Gruppe trat häufiger Konjunktivitis auf als in der Placebogruppe, Entzündungen der Haut gab es hingegen häufiger in der Placebogruppe (Regeneron Pharmaceuticals, 2018; de Bruin-Weller et al., 2018).

In zwei weiteren randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien des pUs wurden 671 (SOLO 1) und 708 (SOLO 2) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis untersucht. Sie wurden drei Behandlungsarmen zugeteilt, in denen entweder eine Behandlung mit Dupilumab (einmal pro Woche 300 mg per Injektion) oder eine Placebobehandlung oder Dupilumab im wöchentlichen Wechsel mit Placebo (bei gleicher Dosierung wie in der Dupilumabgruppe) verabreicht wurde. Der primäre Endpunkt war auch hier der Schweregrad gemessen mit der IGA-Skala und Zielgröße der Anteil von Patienten, die nach 16 Wochen einen Wert von 0 oder 1 auf der IGA-Skala sowie im Vergleich zur *Baselinemessung* eine Reduktion um mindestens zwei Punkte aufwiesen. In Woche 16 erreichten dies signifikant mehr Patienten, denen Dupilumab injiziert wurde, gegenüber denen, die eine Placebobehandlung erhielten. In der SOLO 1 Studie waren es 38 % (85 Patienten) derjenigen, die alle zwei Wochen Dupilumab erhielten, 37 % (83 Patienten) von denen, die wöchentlich mit Dupilumab, sowie 10 % (23) der Patienten, die mit einem Placebo behandelt wurden. Die Ergebnisse der SOLO 2 Studie waren ähnlich (36 %, 36 % und 8 %). Der sekundäre Endpunkt einer mindestens 75 %igen Verbesserung des EASI wurde unter den mit Dupilumab behandelten Patienten signifikant häufiger erreicht als in der Placebogruppe. Außerdem war Dupilumab zusätzlich mit anderen klinischen Endpunkten assoziiert. Dazu zählten die Reduzierung des Juckreizes, der Angst und von depressiven Symptomen sowie die Verbesserung der Lebensqualität. In den Dupilumabgruppen traten häufiger Reaktionen an der Injektionsstelle und Konjunktivitis auf als in der Placebogruppe (Simpson et al., 2016).

Wurden die Symptome der Neurodermitis während der Studienzeit nicht ausreichend toleriert, konnte eine *Rescue*-Therapie mit stark wirksamen topischen Calcineurininhibitoren, oralen Kortikosteroiden, systemischen immunsuppressiven Arzneimitteln und Phototherapie eingesetzt werden. Eine systemische *Rescue*-Therapie erforderte dann allerdings, dass die Behandlung unterbrochen wird (Simpson et al., 2016).

Schlafstörungen und Juckreiz stellen schwerwiegende Symptome der Neurodermitis dar, welche die Lebensqualität von Betroffenen erheblich einschränken können (Langenbruch et al., 2014). Zu den weiteren klinischen und patientenrelevanten Endpunkten der Studien gehörten die Messungen mit der *Peak Pruritus* NRS, SCORAD und POEM. Inwieweit sich die Hauterkrankung auf die Lebensqualität auswirkt, wurde mittels DLQI gemessen. Auf der *Peak Pruritus* NRS erreichten nach 16 Wochen signifikant mehr Patienten aus den Dupilumabgruppen gegenüber der Placebogruppe eine Verbesserung von wenigstens 3 oder 4 Punkten. In den beiden Dupilumabgruppen verbesserten sich nach 16 Wochen die SCORAD-Werte gegenüber der Placebogruppe signifikant. Aus beiden Studien geht hervor, dass eine signifikant größere Anzahl an Patienten der Dupilumabgruppen gegenüber der Placebogruppe in den Bereichen Lebensqualität und Symptome (DLQI, POEM) profitieren konnten (mindestens 4 Punkte auf der Werteskala, die als minimaler klinisch bedeutender Unterschied betrachtet werden; Simpson et al., 2016).

Zulassung bei Jugendlichen

Basis für die Zulassungserweiterung bei Kindern und Jugendlichen, die älter als zwölf Jahre und jünger als 18 Jahre sind, ist eine randomisierte, doppelt verblindete und placebokontrollierte Studie des pU im parallelen Design. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab in dieser Altersgruppe bei mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis untersucht, die mit topischen Arzneimitteln nicht (ausreichend) kontrolliert werden konnte. Insgesamt wurden 251 Patienten im gemittelten Alter von 14,5 Jahren (59 %, 148 Jungen) drei Behandlungsarmen zugeteilt: 82 Patienten wurden der Gruppe zugeteilt, in der über 16 Wochen alle 14 Tage eine Behandlung mit Dupilumab stattgefunden hatte (300 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht ab 60 kg und 200 mg bei Patienten, die leichter als 60 kg waren). Die einmalige Anfangsdosis betrug dabei 600 bzw. 400 mg. Im zweiten Behandlungsarm wurde Dupilumab 84 Patienten vierwöchentlich injiziert und im dritten Behandlungsarm erhielten 85 Patienten ein Placebo. Aufgrund von Studienabbrüchen in allen drei Gruppen beendeten 240 der 251 Patienten die 16-wöchige Behandlungsphase. Danach nahmen sie entweder an einer offenen Verlängerungsphase teil (Studienkennung „R668-AD-1434“) oder wurden während zwölf Wochen in einer *Follow-up*-Phase nachbeobachtet. Die Anteile von Patienten, die nach 16 Wochen einen IGA-Wert von 0 oder 1 erreichten und bei denen eine 75 %ige Verbesserung mit dem EASI gemessen werden konnte, stellten die primären Endpunkte dar. Eine 75 %ige Verbesserung auf dem EASI-Score erreichten 41,5 % der Patienten aus der Gruppe derer, die alle zwei Wochen mit Dupilumab behandelt wurden. Diejenigen, denen alle vier Wochen Dupilumab gespritzt wurde, erreichten diese Verbesserung zu 38,1 % und

in der Placebogruppe zu 8,2 %. Einen IGA-Wert von 0 oder 1 erreichten nach 16 Wochen 24,4 %, 17,9 % und 2,4 % der Patienten. Bei denen, die mit Dupilumab behandelt wurden, trat häufiger eine Konjunktivitis oder Hautirritation an der Einstichstelle auf (Simpson et al., 2020).

Wenn die Symptome der Neurodermitis während der Studienzeit nicht mehr toleriert werden konnten, konnte eine *Rescue*-Therapie mit stark wirksamen topischen Kortikosteroiden und topischen Calcineurininhibitoren eingesetzt werden. Jede systemische *Rescue*-Therapie führe zum Behandlungsabbruch (Simpson et al., 2020).

Zu den weiteren patientenrelevanten Endpunkten der Studie gehörten das flächenhafte Ausmaß, die Intensität der Symptome, Schlaflosigkeit und Juckreiz, die mit u. a. dem *Peak Pruritus* NRS, SCORAD und POEM gemessen wurden. Der Einfluss, den die Hauterkrankung auf Gefühle, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Schule oder Arbeit und persönliche Beziehungen hat, sowie die Auswirkungen der Behandlung auf den Alltag wurden mittels *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) gemessen. Nach 16 Wochen verbesserte sich der Wert auf der *Peak Pruritus* NRS (gemessen wurde ein wöchentlicher Durchschnitt der täglichen Bewertung) um 47,9 % in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen, die alle zwei Wochen mit Dupilumab behandelt wurden. In der Gruppe derjenigen, denen alle vier Wochen Dupilumab injiziert wurde, lag diese Verbesserung bei 45,5 % und in der Placebogruppe bei 19 %. In der Gruppe der Kinder und Jugendlichen, die alle zwei Wochen mit Dupilumab behandelt wurden, verbesserten sich auch die SCORAD-Werte um 51,5 %. In der Gruppe derjenigen, denen alle vier Wochen Dupilumab injiziert wurde, waren diese Werte nach 16 Wochen um 47,5 % und in der Placebogruppe um 17,6 % verbessert. Die Symptome (POEM) und Lebensqualität (CDLQI) veränderten sich in den Dupilumabgruppen um 10,1 und 9,5 (POEM) sowie um 8,5 und 8,8 (CDLQI) Punkte, in der Placebogruppe um 3,8 und 5,1 Punkte auf der Werteskala (Simpson et al., 2020).

Eine offene und einarmige Erweiterungsstudie zur langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei 765 Kindern ab einem Alter von sechs Monaten bis einschließlich 17 Jahren, die von Neurodermitis betroffen sind, ist aktuell noch nicht abgeschlossen (NCT02612454).

Der G-BA hat einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dupixent® (Dupilumab) zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis bei erwachsenen Patienten festgestellt, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen (Beschluss vom 17. Mai 2018). Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat er ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der

Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien festgelegt (G-BA, 2018):




- topische Glukokortikoide (TCS) der Klassen 2 bis 4
- Tacrolimus (topisch)
- UV-Therapie (UVA („UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen“)/ NB-UVB (Schmalband-UVB (311 nm)))
- systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie)
- Ciclosporin

Laut Beschluss vom 20. Februar 2020 findet sich ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** bei jugendlichen Patienten zwischen zwölf und 17 Jahren mit einer mittelschweren bis schweren Neurodermitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat er ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien festgelegt (G-BA, 2020a):

- topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4
- Tacrolimus (topisch)
- Ciclosporin

Für die *Add-on* Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren mit schwerem Asthma mit Typ 2 Inflammation, die durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder ein erhöhtes FeNO (fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid) gekennzeichnet ist, das nicht ausreichend durch hochdosierte inhalative Kortikosteroide (ICS) und einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel kontrolliert werden kann, hat der G-BA mit seinem Beschluss vom 20. Februar 2020 **keinen belegbaren Zusatznutzen** zur zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt (G-BA, 2020b). Der Fokus dieses Wirkstoffkapitels liegt auf der Indikation Neurodermitis.

Die EMA bewertet das Risiko-Nutzen-Verhältnis für Dupilumab bei Neurodermitis als insgesamt positiv. Auf Basis der Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit besteht demnach ein positives Risiko-Nutzen-Verhältnis für mittelschwere oder schwere Neurodermitis bei Erwachsenen und für Neurodermitis bei Jugendlichen zwischen zwölf und 17 Jahren (CHMP, 2017; 2019a).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 erstes Biologikum zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis	 G-BA: Beträchtlicher ZN von Dupilumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen/ Nicht quantifizierbarer ZN bei Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren	 teurer als die meisten Therapien

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
–	Mittel der Reserve	–	Possibly helpful	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Dupilumab	300 mg alle 2 Wochen	26	20.128,33 €
zVT atopische Dermatitis Erwachsene und Jugendliche (12 – 17 Jahre)			
<i>Topische Therapien</i>			
Hydrocortisonbutyrat ¹	patientenindividuell		patientenindividuell
Methylprednisolon ¹	patientenindividuell		patientenindividuell
Clobetasol ¹	patientenindividuell		patientenindividuell
Tacrolimus ¹	patientenindividuell		patientenindividuell
<i>Systemische Therapie</i>			
Prednison	patientenindividuell		patientenindividuell
Prednisolon	patientenindividuell		patientenindividuell
Ciclosporin ¹	patientenindividuell		patientenindividuell
<i>Phototherapie</i>			
UV-A	patientenindividuell		patientenindividuell
NB-UV-B	patientenindividuell		patientenindividuell

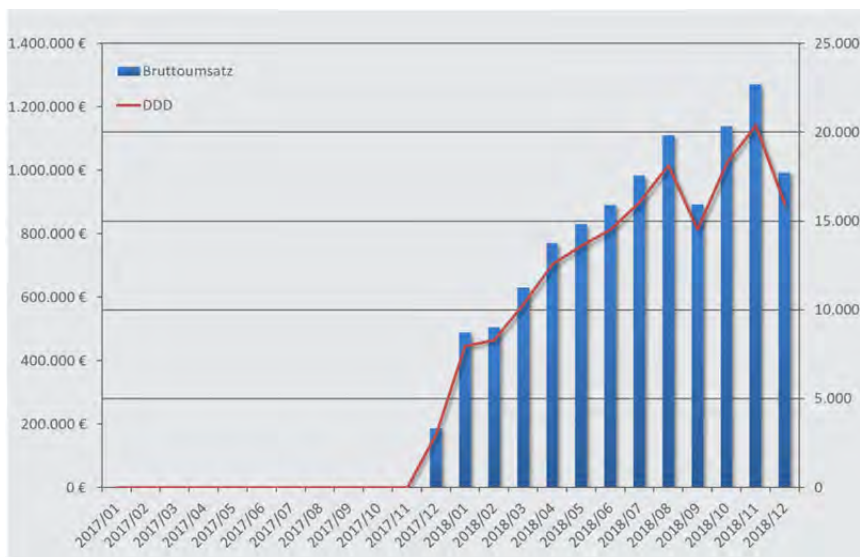
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

¹ zusätzliche zVT für jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit atopischer Dermatitis

Versorgungsanalysen

Die Verordnung von Dupilumab nimmt ab Listung in der Lauer-Taxe zu, bis im Oktober 2018 mit ca. 18.000 DDD eine erste Spitze erreicht wird, was mit dem positiv ausgefallenen Nutzenbewertungsverfahren des G-BA erklärt werden kann. Danach fallen die Verordnungen auf ca. 14.500 DDD zurück, bevor sie im November 2018 ihren Höhepunkt mit knapp 20.400 DDD erreichen und danach wieder auf knapp 16.000 fallen. Diese Schwankungen fallen in die Zeit der Erstattungsbetragsverhandlungen (Abbildung 4.9).

Abbildung 4.9: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Dupilumab nach Monaten (2017 – 2018)



Quellen

a-t – arznei-telegramm (2018). Dupilumab (Dupixent): Erstes Biologikum bei atopischer Dermatitis. a-t 49(13): 2-4.

Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M et al. (2017). Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 389(10086):2287-2303.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2017). Assessment report Dupixent. Procedure No. EMEA/H/C/004390/0000. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dupixent-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 19.02.2020.

- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2019a). Extension of indication variation assessment report. EMEA/H/C/004390/II/0012. https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf, letzter Zugriff: 19.02.2020.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2019b). CHMP assessment report in extension of marketing authorization and an extension of indication variation. EMEA/H/C/004390/X/0004/G. https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-x-0004-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf, letzter Zugriff: 29.07.2020.
- de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH et al. (2018). Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *British Journal of Dermatology*, 178 (5): 1083-1101.
- EMA – European Medicines Agency (2020). Produktinformation Dupixent®, Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf, letzter Zugriff: 19.02.2020.
- Fachinformation Dupixent® (2019a). Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen. <https://mein.sanofi.de/produkte/Dupixent/Downloads?id=1d37ed0e-34de-412d-ac10-b51e6617cdf>, letzter Zugriff: 23.02.2020.
- Fachinformation Dupixent® (2019b). Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen. <https://mein.sanofi.de/produkte/Dupixent/Downloads?id=fe9fa12c-8e26-4fb5-938a-bd37c0a689b9>, letzter Zugriff: 23.02.2020.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dupilumab.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2020a). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4172/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483.pdf, letzter Zugriff: 27.02.2020.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2020b). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4175/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-482.pdf, letzter Zugriff: 27.02.2020.
- Langenbruch A, Radtke M, Franzke N, Ring J, Foelster-Holst R, Augustin M (2014). Quality of Health Care of Atopic Eczema in Germany: Results of the National Health Care Study AtopicHealth. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28 (6): 719- 726.
- Prescrire Int. (2019). Dupilumab (DUPIXENT) in adults with atopic dermatitis. *Prescrire International* (39) 424: 93-94.
- Regeneron Pharmaceuticals (2018). A phase 3 study investigating the efficacy, safety, and tolerability of dupilumab administered to adult patients with severe atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to oral cyclosporine A, or when this treatment is not medically advisable. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002653-35/results>, letzter Zugriff: 21.02.2020.
- Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt MJ, Cork JI et al. (2016). Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 375: 2335-48.
- Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ et al. (2020). Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis. A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology*. 156(1): 44-56.

4.10 Etelcalcetid

Handelsname: Parsabiv®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: sek. Hyperparathyreoidismus	Amgen
ATC-Code: H05BX04	Markteinführung: Juni 2017
Darreichungsform: Injektionslösung	DDD: 2,1 mg ▼

Bewertung

Das Calcimimetikum Etelcalcetid ist ein peptidischer Modulator des calciumsensitiven Rezeptors der Nebenschilddrüse. Durch die Bindung an diesen Rezeptor wird dessen Sensitivität für Calcium erhöht und die körpereigene Parathormonproduktion verringert. Etelcalcetid (Parsabiv®) wird daher zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei dialysepflichtigen Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung angewendet, einer Erkrankung, die mit erhöhten Werten von Parathormon, Phosphat und Calcium korreliert (Fachinformation Parsabiv®, 2019).

Etelcalcetid ist nach Cinacalcet das zweite Calcimimetikum, das zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus zugelassen worden ist. Im Gegensatz zu Cinacalcet, das täglich peroral in Form einer Filmpille eingenommen wird, erfolgt die Gabe von Etelcalcetid dreimal wöchentlich als Infusion am Ende der Dialyse. Hierdurch wird die *pill burden* herabgesetzt, da weniger Tabletten pro Tag eingenommen werden müssen. Etelcalcetid ist, anders als Cinacalcet, ausschließlich zur Behandlung der oben genannten Erkrankung zugelassen, während Cinacalcet darüber hinaus auch beim Nebenschilddrüsenkarzinom und primären Hyperparathyreoidismus bei Erwachsenen sowie beim primären Hyperparathyreoidismus zugelassen ist. Außerdem kann Cinacalcet bei sekundärem Hyperparathyreoidismus auch Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von drei Jahren verabreicht werden. Die Anwendung von Etelcalcetid hingegen ist beschränkt auf erwachsene Anwender (Fachinformation Mimpara®, 2019; Fachinformation Parsabiv®, 2019).

Die Zulassung von Etelcalcetid basiert auf mehreren klinischen Studien, die alle herstellerfinanziert durchgeführt worden sind. Interessant sind insbesondere Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit des neuen Wirkstoffs gegenüber Cinacalcet, einem anderen Calcimimetikum, untersuchen, wie z. B. die multizentrische, doppelblinde, 1:1-randomisiert und aktiv kontrollierte Phase-III-Studie NCT1896232 (Sponsor: Amgen). 683 dialysepflichtige Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus erhielten entweder Cinacalcet oder aber Etelcalcetid sowie ein entsprechendes Placebo über einen Zeitraum von 26 Wochen. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Herabsetzung des

Parathormonspiegels um mehr als 30 % definiert. Die Studie ist als Nichtunterle-Nichtunterlegenheitsstudie konzipiert worden. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die während der Therapie mit Etelcalcetid beobachtet werden konnten, waren vor allem in Form von Übelkeit (18,3 %) und Erbrechen (13,3 %) zu beobachten, die jedoch in ähnlicher Häufigkeit auch unter Anwendung von Cinacalcet auftraten. Signifikant häufiger wurden jedoch erniedrigte Calciumkonzentrationen gemessen (68,9 % vs. 59,8 %). Der primäre Endpunkt konnte unter Anwendung von Etelcalcetid häufiger erreicht werden als unter Anwendung von Cinacalcet (68,2 % vs. 57,7 %). Die Studie konnte somit die Nichtunterlegenheit des neuen Calcimimetikums zeigen (Block et al., 2017).

Der G-BA sieht **keinen Zusatznutzen** in der Anwendung des neuen Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cinacalcet). So sind nach Auffassung des G-BA Vorteile hinsichtlich Morbidität und Mortalität nicht belegt. Die Reduktion der *pill burden* im Rahmen der Therapie führte nicht zu einer positiven Bewertung in Form eines Zusatznutzens (G-BA, 2017).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
Weiteres Calcimimetikum zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus 	Kein Beleg gegenüber einer Vergleichstherapie mit Cinacalcet 	Preis entspricht der zVT (ohne Berücksichtigung bald auf den Markt kommender Generika)

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

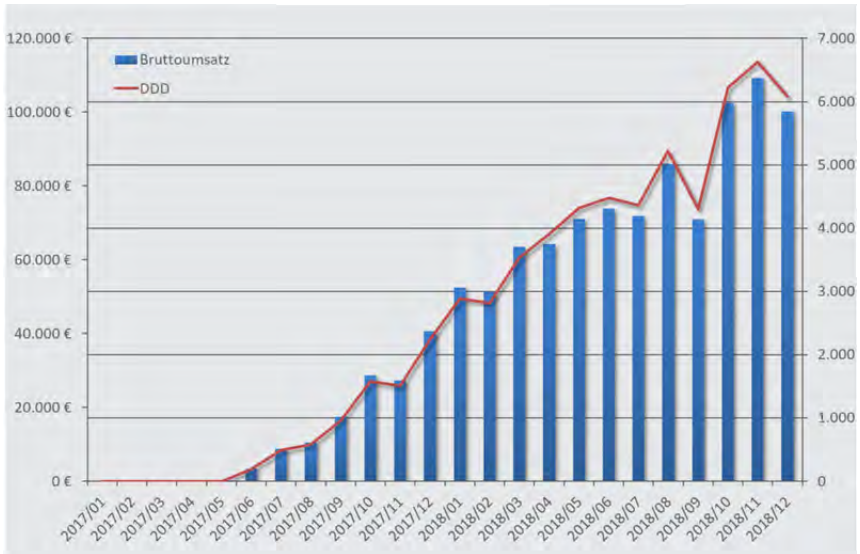
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Etelcalcetid	2,5 – 15 mg 3x wöch.	156	3.138,98 € – 18.259,80 €
Vergleichstherapie			
Cinacalcet	30 – 180 mg 1x tgl.	365	3.143,13 € – 18.502,20 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

Versorgungsanalysen

Seit Markteinführung ist ein positiver Trend hinsichtlich der Verordnungszahlen für Etelcalcetid zu verzeichnen. In den ersten Monaten konnten nur geringe Umsätze von weniger als 20.000 € erreicht werden, die jedoch bis Ende 2018 auf circa 100.000 € gesteigert werden konnte. Zeitweise wurden mehr als 6.000 DDD pro Monat verordnet.

Abbildung 4.10: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Etelcalcetid nach Monaten (2017 – 2018)



Quellen

Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, Cunningham J, Dehmel B, Druke TB et al. (2017). Effect of Etelcalcetid vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 317 (2): 156–164.

Fachinformation Mimpara® (2019). Fachinformation Mimpara® 30 mg/60 mg/90 mg Filmtabletten. <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/008609>, letzter Zugriff: 09.02.2020.

Fachinformation Parsabiv® (2019). Fachinformation Parsabiv® 2,5 mg / 5 mg / 10 mg Injektionslösung. <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021309>, letzter Zugriff: 09.02.2020.

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

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Etelcalcetid. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4657/2017-11-17_AM-RL-XII_Etelcalcetid_D-287_TrG.pdf, letzter Zugriff: 09.02.2020.

Prescrire Int. (2019). Etelcalcetide (Parsabiv®) and hyperparathyroidism in patients on dialysis. *Prescrire International* 28 (200): 11-12.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2019). Arzneistoffe, Etelcalcetid | Parsabiv® | 68 | 2017 <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/etelcalcetidparsabiv682017/>, letzter Zugriff: 29.02.2020.

4.11 Glecaprevir/Pibrentasvir

Handelsname: Maviret®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Chronische Hepatitis C	AbbVie
ATC-Code: J05AP57	Markteinführung: September 2017
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 3 DE ▼

Bewertung

Die fixe Kombination aus Glecaprevir und Pibrentasvir wurde im September 2017 unter dem Handelsnamen Maviret® zentral von der Europäischen Kommission zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Erkrankung (CHC) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von zwölf Jahren zugelassen. Die beiden Wirkstoffe waren vorher nicht als Bestandteil anderer Arzneimittel erhältlich. Die neue Wirkstoffkombination enthält mit Glecaprevir einen neuen Proteasehemmstoff, der sich gegen die virale NS3/4A-Protease richtet. Mit Pibrentasvir ist auch ein Hemmstoff enthalten, der die enzymatische Funktion des viralen NS5A-Proteins beeinträchtigt. Die Kombination der beiden Wirkstoffe hat somit zwei Angriffspunkte innerhalb des Vermehrungszyklus von HCV und ist direkt antiviral wirksam. Maviret® muss einmal täglich in Form von drei Filmtabletten zur gleichen Uhrzeit zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Jede Filmtablette enthält 100 mg Glecaprevir und 40 mg Pibrentasvir (Fachinformation Maviret®, 2020).

Das Arzneimittel ist pangentotypisch wirksam und kann deshalb unabhängig vom Genotyp (GT) des Erregers eingesetzt werden. Die Behandlungsdauer beträgt bei DAA(*Directly Acting Antivirals*, direkt antiviral wirksame Substanz)-naiven Patienten mit oder ohne Leberzirrhose generell acht Wochen. Patienten, bei denen in der Vergangenheit eine Therapie mit Ribavirin in Kombination mit pegyliertem Interferon (ggf. plus Sofosbuvir) oder mit Sofosbuvir und Ribavirin allein nicht erfolgreich war, können ebenfalls eine Therapie mit Glecaprevir und Pibrentasvir erhalten. Wird bei ihnen die Infektion durch den GT3 ausgelöst, muss die Therapiedauer auf einen Zeitraum von 16 Wochen ausgedehnt werden. Bei Infektion durch einen anderen GT liegt die Behandlungsdauer bei vorbehandelten Patienten hingegen bei acht Wochen (ohne Leberzirrhose) bzw. bei zwölf Wochen (mit Leberzirrhose).

Die Anwendung bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (*Child-Pugh-Turcotte* Klasse B) wird nicht empfohlen und ist bei schwerer Leberfunktionsstörung (*Child-Pugh-Turcotte* Klasse C) kontraindiziert. Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung jeglichen Grades und auch dialysepflichtige Patienten dürfen das Arzneimittel ohne Dosisanpassung einnehmen. Für die

Anwendung bei Kindern unter einem Alter von zwölf Jahren liegen bisher keine Daten vor (Fachinformation Maviret®, 2020).

Die neue Zweifachkombination ist im Rahmen eines umfangreichen klinischen Programms erforscht worden:

Innerhalb der multizentrischen, unverblindeten Phase-II Dosisfindungsstudien SURVEYOR-I und SURVEYOR-II (NCT02243280 und NCT02243293, Sponsor: AbbVie) wurden Erwachsene, die an CHC litten, behandelt. Es nahmen sowohl therapienaive als auch mit Interferon plus Ribavirin vorbehandelte Patienten an der Studie teil; kein Teilnehmer litt an einer Leberzirrhose. Im Rahmen von SURVEYOR-I wurden ausschließlich Personen behandelt, deren Infektion auf GT1, 4, 5, und 6 zurückzuführen war, in SURVEYOR-II hingegen wurden nur Patienten eingeschlossen, die GT2 oder 3 aufwiesen. Die Gesamtzahl der Teilnehmenden lag bei 449 und diese erhielten unterschiedliche Dosen Glecaprevir und Pibrentasvir über unterschiedlich lange Zeiträume, teilweise auch in Kombination mit Ribavirin (gewichtsadaptiert). Primärer Endpunkt der beiden Studien war das Erreichen der *Sustained Virological Response* 12 (SVR12). Ein optimales Ergebnis wurde mit der Dosierung erzielt, die heute als fixe Kombination auf dem Arzneimittelmarkt erhältlich ist. Unerwünschte Arzneimittelereignisse traten vermehrt auf, wenn Ribavirin der Therapie hinzugefügt wurde (Kwo et al., 2017).

Die SURVEYOR-II-Studie wurde darüber hinaus um einen dritten Teil erweitert. Dieser Studienteil wurde als zweiarmige, multizentrische, unverblindete und teilrandomisierten Phase-III-Studie angelegt. Die neue Fixkombination erhielten 131 Patienten, die an einer durch GT3 ausgelösten CHC litten. Viele der Teilnehmenden waren antiviral vorbehandelt und einige litten an einer kompensierten Leberzirrhose. Die Studie wurde ohne Kontroll- oder Placeboarm durchgeführt, jedoch erfolgte die Anwendung des Verums entweder über einen Zeitraum von acht oder zwölf Wochen. Innerhalb aller Teilgruppen konnten hohe SVR12 erreicht werden. Insgesamt wurden sowohl Wirksamkeit als auch Sicherheit demonstriert (Wyles et al., 2018).

Im Rahmen der beiden Studien ENDURANCE-I und ENDURANCE-III (NCT02604017 und NCT02640157, Sponsor: AbbVie), zwei zweiarmigen, multizentrischen, unverblindeten, randomisierten Phase-III-Studien, wurde die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Wirkstoffkombination an insgesamt 1.208 Erwachsenen ohne Leberzirrhose getestet, die an einer CHC litten, die durch HCV-GT1 bzw. GT3 hervorgerufen worden war. Wurde die Infektion durch GT1 des Erregers ausgelöst, erhielten die jeweils 352 Patienten die neue Wirkstoffkombination entweder über einen Zeitraum von acht oder zwölf Wochen (1:1-Randomisierung). Auf einen Kontrollarm wurde verzichtet. Lag hingegen GT3 vor, so erhielten die

Teilnehmenden entweder die neue Kombination über einen Zeitraum von zwölf Wochen oder eine Vergleichstherapie, die aus Sofosbuvir plus Daclatasvir bestand. In diesem Falle erfolgte eine 2:1-Randomisierung (233 Personen im Verumarm, 115 Personen im Kontrollarm). Zudem erhielt ein weiterer Teil von 157 Patienten die neue Kombination über einen Zeitraum von nur acht Wochen. In diesem Fall erfolgte keine Randomisierung. Primärer Endpunkt der Studien war SVR12. Ein Teil der Studienteilnehmer litt an einer Co-Infektion mit HIV. Lag GT1 des Erregers zu Grunde, konnte der primäre Endpunkt bei achtwöchiger Arzneimitteleinnahme bei 99,7 % der Patienten erreicht werden und bei zwölfwöchiger Einnahme bei 99,1 %. Dieser Endpunkt wurde im Verumarm der Patienten, die GT3 aufwiesen, bei 95 % erreicht (vs. 97 % in der Vergleichsgruppe). Eine nur achtwöchig durchgeführte Therapie einer durch GT1 hervorgerufenen CHC war einer zwölfwöchigen Therapie nicht unterlegen. Bezogen auf GT3, war die neue Therapievariante der Vergleichstherapie ebenfalls nicht unterlegen. Wie bereits bei GT1, zeigte sich ebenfalls bei GT3, dass eine achtwöchige Therapie einer zwölfwöchigen Therapiedauer nicht unterlegen ist (Zeuzem et al., 2018).

Die Studie ENDURANCE-II (NCT02640482, Sponsor: AbbVie) stellt eine multizentrische, doppelblinde, 2:1-randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie dar, an der sich erwachsene Patienten ohne Leberzirrhose beteiligten, die an CHC litten, die durch den GT2 des Erregers ausgelöst worden war. Die Teilnehmenden waren teilweise antiviral vorbehandelt. Über einen Zeitraum von zwölf Wochen erhielten 202 Erwachsene die neue Fixkombination, 100 weitere Patienten ein entsprechendes Placebo. Primärer Endpunkt der Studie war das Erreichen der SVR12, der von mehr als 99 % der Teilnehmer erreicht werden konnte (Asselah et al., 2018).

ENDURANCE-IV (NCT02636595, Sponsor: Abbvie), eine weitere einarmige, multizentrische, unverblindete Phase-III-Studie, rekrutierte 121 Erwachsene ohne Leberzirrhose und mit CHC, die durch GT2, 4, 5 oder 6 des Erregers ausgelöst worden war. Die Einnahmedauer betrug zwölf Wochen; primärer Endpunkt war das Erreichen der SVR12, der bei mehr als 99 % der Studienteilnehmer erreicht werden konnte (Asselah et al., 2018).

Die Studie EXPEDITION-I (NCT02642432, Sponsor: AbbVie) wurde als einarmige, multizentrische, unverblindete Phase-III-Studie konzipiert und untersuchte die Kombination aus Glecaprevir und Pibrentasvir an 146 Erwachsenen mit kompensierter Leberzirrhose, die an einer CHC litten, unabhängig vom Genotypen. Lediglich Patienten, deren Infektion durch GT3 des Erregers ausgelöst worden war, wurden ausgeschlossen. Die Studienteilnehmer wiesen besonders häufig GT1 und GT2 auf (83 %) und die meisten waren therapie-naiv (75 %). Primärer Endpunkt der

Studie war das Erreichen der SVR12. Der Endpunkt konnte bei 99 % aller Behandel-Behandelten erreicht werden. Unerwünschte Arzneimittelereignisse traten bei 69 % während der Behandlung auf; hiervon waren die meisten milder Art wie z. B. Kopfschmerzen, Fatigue oder Pruritus (Forns et al., 2017).

Im Rahmen von EXPEDITION-IV (NCT02651194, Sponsor: AbbVie), einer einarmigen, multizentrischen, unverblindeten Phase-III-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit der fixen Kombination aus Glecaprevir und Pibrentasvir an 104 Erwachsenen ohne oder mit kompensierter Leberzirrhose untersucht, die an CHC litten (unabhängig vom Genotyp des Erregers) und die zusätzlich eine schwere Nierenfunktionsstörung aufwiesen. Primärer Endpunkt der Studie war das Erreichen der SVR12. Das Arzneimittel wurde zwölf Wochen lang von den Teilnehmenden eingenommen und der primäre Endpunkt in 98 % der Fälle erreicht. Die Autoren konnten somit zeigen, dass eine Anwendung der neuen Kombination auch bei nur eingeschränkter Nierenfunktionsleistung möglich ist (Gane et al., 2017).

In EXPEDITION-VIII (NCT03089944, Sponsor: Abbvie), einer einarmigen, multizentrischen, unverblindeten Phase-IIIb-Studie wurde die Wirksamkeit an Patienten erforscht, die an CHC (ohne Ausschluss bestimmter Genotypen) mit kompensierter Leberzirrhose litten. Alle 343 erwachsenen, nicht vorhertherapierten Teilnehmenden erhielten das neue Arzneimittel über einen Zeitraum von nur acht Wochen. In mehr als 60 Fällen wurde die Erkrankung durch GT3 des Erregers ausgelöst. Der primäre Endpunkt der Studie wurde von 99,7 % der Fälle erreicht. Die Ergebnisse zeigen, dass auch bei Vorliegen des GT3 eine nur achtwöchig durchgeführte Therapie ausreichend ist. Ein direkter Vergleich (z. B. durch einen Studienarm mit abweichender Therapiedauer) erfolgte im Rahmen der Studie jedoch nicht, sondern nur ein Vergleich mit historischen Daten (Brown et al., 2020).

Toyoda und Kollegen untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Fixkombination an Patienten, deren CHC durch GT2 des Erregers ausgelöst worden war. Die beiden Studien CERTAIN-I und CERTAIN-II (NCT02723084 und NCT02707952, Sponsor: AbbVie) stellen multizentrische, unverblindete und randomisierte Phase-III-Studien dar und wurden ausschließlich in Japan durchgeführt (demnach waren alle Studienteilnehmenden Japaner). CERTAIN-I stellt eine Substudie zu CERTAIN-II dar. Primärer Endpunkt der Studie war das Erreichen der SVR12. Die 18 erwachsenen Patienten, die an CERTAIN-II teilnahmen, litten an einer kompensierten Leberzirrhose und wurden über einen Zeitraum von zwölf Wochen mit dem neuen Arzneimittel behandelt. In CERTAIN-II hingegen wurde eine 2:1-Randomisierung durchgeführt: 90 Erwachsene ohne Leberzirrhose erhielten das neue Arzneimittel über einen Zeitraum von acht Wochen, 46 weitere Teilnehmer

hingegen eine Vergleichstherapie aus 400 mg Sofosbuvir und einer variablen Menge Ribavirin für zwölf Wochen. In allen Studiengruppen war ein Teil der Behandelten bereits vorthapiert. Zu Nebenwirkungen kam es insgesamt besonders häufig im Vergleichsarm der Studie (76 % vs. 48 %). Insbesondere traten Anämien und ein Anstieg des Bilirubins deutlich häufiger nach Einnahme von Sofosbuvir plus Ribavirin auf. Die neue Wirkstoffkombination war darüber hinaus hinsichtlich der Wirksamkeit nicht unterlegen; SVR12 wurde erreicht bei 97,8 % im Verumarm (vs. 93,5 % im Vergleichsarm) sowie bei 100 % der Teilnehmenden an CERTAIN-I (Toyoda et al., 2018).

Die klinische Studie MAGELLAN-II (NCT02692703, Sponsor: AbbVie) stellt eine einarmige, multizentrische, unverblindete Phase-III-Studie dar, für die 100 Patienten rekrutiert wurden, die an CHC litten (unabhängig vom Genotyp), keine Leberzirrhose aufwiesen, aber mindestens drei Monate vor Studienbeginn ein Lebertransplantat (80 %) oder Nierentransplantat (20 %) erhalten hatten. Ein Teil der Patienten war antiviral vorbehandelt. Therapiert wurde mit der neuen Arzneimittelkombination über einen Zeitraum von zwölf Wochen und der primäre Endpunkt der Studie war das Erreichen der SVR12, der bei 98 % der Behandelten erreicht werden konnte (Reau et al., 2018).

Die neue Fixkombination wird im Rahmen der Studie DORA auch an Kindern ab einem Alter von drei Jahren sowie Jugendlichen ab einem Alter von zwölf Jahren erprobt. Erste Ergebnisse dieser Studie sind bereits publiziert und Anfang 2019 erfolgte eine Zulassungserweiterung für die Behandlung von Jugendlichen auf Grundlage der klinischen Studie DORA (NCT03067129, Sponsor: AbbVie). Es handelt sich um eine einarmige, multizentrische, unverblindete Phase-II/III-Studie, die auch dazu dienen soll, die Pharmakokinetik bei minderjährigen Patienten zu ermitteln. Bereits veröffentlicht sind die Ergebnisse einer ersten Kohorte, bestehend aus 47 Teilnehmenden im Alter von zwölf bis 17 Jahren, die an einer CHC litten (ausgelöst durch GT1, 2, 3 oder 4), teilweise antiviral vorbehandelt waren und die neue Kombination in einer Dosierung und einer Therapiedauer erhielten, die denen von Erwachsenen entsprach. Primärer Endpunkt war das Erreichen von SVR12. Dies gelang in allen Fällen (Jonas et al., 2020).

Der G-BA hat Maviret® hinsichtlich seines Zusatznutzens gegenüber einer zVT in insgesamt sieben Subgruppen bewertet in Abhängigkeit vom Zirrhosestatus des Patienten sowie des auslösenden GT. Eine erneute Nutzenbewertung erfolgte im Rahmen der Zulassungserweiterung des Arzneimittels zur Behandlung von Jugendlichen ab zwölf Jahren. Nach Auffassung des G-BA kann **kein Zusatznutzen** der neuen Therapievariante unabhängig von der betrachteten Subgruppe bei der Therapie von Erwachsenen belegt werden (G-BA, 2018). Als zVT definierte der G-BA

je nach Subgruppe unterschiedliche Vergleichstherapien. Bei der Anwendung bei Jugendlichen ab einem Alter von zwölf Jahren wurde für die beiden Subgruppen (auslösender GT1, 4, 5, 6 bzw. GT2 oder 3) ebenfalls **kein Zusatznutzen** festgestellt (G-BA, 2019).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
weitere Wirkstoffkombination zur Behandlung der chronischen Hepatitis C ohne neues Wirkprinzip 	kein ZN unabhängig vom GT des Erregers bzw. vom Zirrhosestatus 	je nach GT entspricht der Preis der zVT oder liegt darüber

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Mittel der Reserve	–	Offers an advantage	Schrittinnovation

Kosten

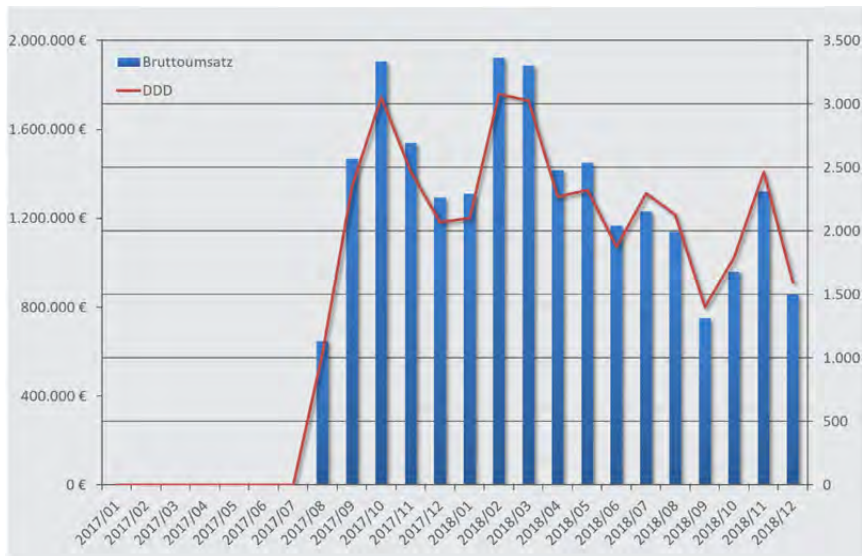
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel (Erwachsene und Kinder)			
Glecaprevir/Pibrentasvir	300 mg/120 mg 1x tgl.	56 – 112	29.990,12 € – 59.980,24 €
zVT Genotyp 1 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose			
Ledipasvir/Sofosbuvir	90 mg/400 mg 1x tgl.	56 – 168	29.990,12 € – 89.970,36 €
zVT Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose & Genotyp 3 mit oder ohne kompensierter Zirrhose			
Sofosbuvir/Velpatasvir oder Sofosbuvir + Ribavirin	400 mg/100 mg 1x tgl. / 400 mg 1x tgl. / 1.200 mg 1x tgl.	84 / 84 – 168	29.990,13 € / 45.280,17 € – 90.560,34 €
zVT Genotyp 4, 5 oder 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose			
Ledipasvir/Sofosbuvir	90 mg/400 mg 1x tgl.	56 – 168	44.985,18 € – 89.970,36 €
zVT Sofosbuvir plus Ribavirin-therapieerfahrene Patienten patientenindividuell			
zVT Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6			
Ledipasvir/Sofosbuvir	90 mg/400 mg 1x tgl.	56 – 168	44.985,18 € – 89.970,36 €
zVT Patienten mit chronischer Hepatitis C und kompensierter Zirrhose im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 2 oder 3			
Sofosbuvir + Ribavirin	400 mg 1x tgl. / 600 mg – 1.200 mg 1x tgl.	84 – 168 / 84 – 168	44.163,65 € – 89.815,99 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

Versorgungsanalysen

In den ersten acht Monaten nach Markteintritt sorgte das neue Arzneimittel für einen Bruttoumsatz von durchschnittlich 1,5 Mio. € monatlich. Tendenziell sind die Verordnungszahlen jedoch bereits rückläufig und liegen Ende 2018 monatlich bei etwa 1 Mio. € bei rund 2.000 DDD.

Abbildung 4.11: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Glecaprevir/Pibrentasvir nach Monaten



Quellen

Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y et al. (2018). Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 16 (3):417–426.

a-t – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2019). Leberschäden unter neueren Hepatitis-C-Kombipräparaten. https://www.arznei-telegramm.de/html/2019_09/1909080_01.html, letzter Zugriff: 31.03.2020.

Brown RS, Buti M, Rodrigues L, Chulanov V, Chuang W-L, Aguilar H et al. (2020). Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial. *J Hepatol.* 72 (3):441–449.

Fachinformation Maviret® (2020). 100 mg/40 mg Filmtabletten. Stand der Information März 2020. <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021676>, letzter Zugriff: 31.03.2020.

- Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H et al. (2017). Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multi-centre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 17 (10):1062–1068.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). *Neue Arzneimittel 2017* - In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Berlin, Heidelberg. Springer: 53-148.
- Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Bräu N, Brown A et al. (2017). Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *N Engl J Med* 377 (15):1448–1455.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Glecaprevir/Pibrentasvir. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4791/2018-02-01_AM-RL-XII_Glecaprevir-Pibrentasvir_D-301_TrG.pdf, letzter Zugriff: 31.03.2020.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2019). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, jugendliche Patienten 12 bis < 18 Jahre). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6055/2019-10-17_AM-RL-XII_Glecaprevir-Pibrentasvir_D-441_TrG.pdf, letzter Zugriff: 31.03.2020
- Jonas MM, Squires RH, Rhee SM, Lin C-W, Bessho K, Feiterna-Sperling C et al. (2020). Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adolescents With Chronic Hepatitis C Virus: Part 1 of the DORA Study. *Hepatal Res.* 71(2): 456–462.
- Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T et al. (2017). Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J Hepatol.* 67 (2): 263–271.
- Prescrire Int. (2018). Glecaprevir plus pibrentasvir (Maviret) in chronic hepatitis c. *Prescrire Int.* 28(202): 61.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung (2017). Glecaprevir | Maviret® | 83 | 2017. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/glecaprevirmaviret832017/>, letzter Zugriff: 30.04.2020.
- Reau N, Kwo PY, Rhee S, Brown RS, Agarwal K, Angus P et al.(2018). Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Hepatal Res* 68(4): 1298–1307.
- Toyoda H, Chayama K, Suzuki F, Sato K, Atarashi T, Watanabe T et al. (2018) Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection. *Hepatal Res.* 67(2):505–513.
- Wyles D, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo PY. et al. (2018) Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: A partially randomized phase 3 clinical trial. *Hepatal Res* 67 (2): 514–523.
- Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ. et al. (2018). Glecaprevir-Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *N Engl J Med* 378 (4): 354–369.

4.12 Guselkumab

Handelsname: Tremfya®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Plaque-Psoriasis	Janssen
ATC-Code: L04AC16	Markteinführung: Dezember 2017
Darreichungsform: Injektionslösung	DDD: 1,79 mg P ▼

Bewertung

Guselkumab (Tremfya®) wurde im November 2017 als erster IL-23-Antagonist zentral durch die Europäische Kommission zugelassen. Der Antikörper bindet an das Interleukin(IL)-23-Protein und hemmt so die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-17A, IL-17F oder IL-23. Dadurch gehen bei Psoriasis Entzündungsprozesse in der Haut zurück.

Das Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Das Präparat steht als Fertigspritze mit einer Injektionslösung zur Verfügung, die 100 mg Guselkumab enthält. Verabreicht wird diese Dosis jeweils subkutan in den Wochen 0 und 4, danach alle acht Wochen. Spricht die Erkrankung nach 16 Wochen nicht auf die Behandlung an, sollte das Absetzen von Guselkumab in Erwägung gezogen werden (EMA, 2019).

Die Zulassung beruht auf drei pivotalen, randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studien (VOYAGE-1 bis -3), an denen erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis teilnahmen.

Die VOYAGE-1- und VOYAGE-2 waren doppelblind angelegt und vergleichbar aufgebaut: In drei Behandlungsarmen wurden Guselkumab, Placebo und Adalimumab miteinander verglichen. In VOYAGE-1 wurden die Teilnehmenden im Verhältnis 2:1:2 randomisiert, in VOYAGE-2 im Verhältnis 2:1:1. In beiden Studien hatten 60 bis 65 % bereits zuvor konventionelle systemische Therapien erhalten, rund 20 % andere Biologika.

Guselkumab wurde in einer Dosis von einmal wöchentlich 100 mg in den Wochen 0, 4 und 12 verabreicht, danach alle acht Wochen. Die Dosierung von Adalimumab lag bei einmal wöchentlich 40 mg in den Wochen 1 und 2, danach alle zwei Wochen (EMA, 2017).

In den Studien VOYAGE-1 mit 837 Teilnehmern (Blauvelt et al., 2017) und VOYAGE-2 mit 992 Teilnehmern (Reich et al., 2017) erfolgte nach der Randomisierung die Behandlung in den jeweiligen Armen über 16 Wochen. In beiden Studien schloss

sich eine zweite Phase an: Die Patienten, die zuerst Placebo erhielten, wurden anschließend mit Guselkumab behandelt. In den Behandlungsarmen mit Guselkumab und Adalimumab wurde die ursprüngliche Studienmedikation beibehalten. Diese Phase dauerte in VOYAGE-1 bis Woche 48, in VOYAGE-2 bis Woche 28. In VOYAGE-2 folgte darauf eine Phase mit randomisiertem Absetzen und Neubehandlung, je nach Ansprechen auf die ursprüngliche Medikation, bis Woche 48.

In beiden Studien wurden als primäre Endpunkte der Anteil der Patienten erhoben, die in Woche 16 im *Investigator's Global Assessment* (IGA) 0 oder 1 Punkte erhielten bzw. eine mindestens 90 % Verbesserung des *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 90) erreichten.

IGA 0/1 erreichten mit Placebo 7 bis 9 %, mit Guselkumab 84 bis 85 % und mit Adalimumab 66 bis 68 %. Der Endpunkt PASI 90 wurde als erfüllt gewertet bei 2 bis 3 % mit Placebo, bei 70 bis 73 % mit Guselkumab und bei 47 bis 50 % mit Adalimumab.

Zu den sekundären Endpunkten gehörten für den Vergleich von Guselkumab und Adalimumab in beiden Studien die gleichen Messgrößen in Woche 24, in VOYAGE-1 zusätzlich auch noch in Woche 48. Dabei blieben die Effekte stabil.

Die Studie NAVIGATE (Langley et al., 2018) verglich den therapeutischen Effekt von Guselkumab nach einer Vorbehandlung mit Ustekinumab mit einer Weiterführung der Ustekinumab-Behandlung. Von den 871 Teilnehmenden hatten etwa 55 % zuvor eine konventionelle systemische Vorbehandlung erhalten, etwa 20 % Biologika und bei etwa 60 % lagen Kontraindikationen, Unverträglichkeiten oder unzureichendes Ansprechen auf mindestens eine andere Therapie vor.

Alle Teilnehmer erhielten *open-label* in den Wochen 0 und 4 jeweils 45 bzw. 90 mg Ustekinumab, je nach Körpergewicht. In Woche 16 wurden diejenigen, die auf die Behandlung ansprachen, weiter mit Ustekinumab behandelt und erhielten danach alle zwölf Wochen eine Dosis. Bei Nicht-Ansprechen wurden die Teilnehmer randomisiert und erhielten doppelblind weiter wie beschrieben Ustekinumab oder Guselkumab, 100 mg in den Wochen 16 und 20, danach alle acht Wochen.

Erhoben wurde unter anderem der Anteil der Teilnehmer, die in den randomisierten Armen in Woche 28 IGA 0/1 erreichten. Mit Ustekinumab waren es 14 %, mit Guselkumab 31 %. Zum gleichen Zeitpunkt wurde auch PASI 90 erhoben. Diesen Endpunkt erreichten mit Ustekinumab 23 %, mit Guselkumab 48 %.

Nach der Zulassung wurden weitere multizentrische Phase III/IIIb- bzw. Phase IV-Studien veröffentlicht, in denen Guselkumab mit anderen systemischen Psoriasis-Therapeutika bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis verglichen wurde. In allen Studien wurden die Teilnehmer im Verhältnis 1:1 auf Guselkumab (als subkutane Injektion einmal wöchentlich 100 mg in den Wochen 0, 4 und 12 verabreicht, danach alle acht Wochen) oder die aktive Kontrolle randomisiert.

In der POLARIS-Studie (Thaçi et al., 2019) erfolgte die Behandlung *open-label*, die Beurteiler der Endpunkte waren jedoch verblindet. Die 119 Teilnehmer hatten zuvor keine konventionellen systemischen Therapien oder Biologika erhalten. Als aktive Kontrolle diente ein orales Fertigpräparat mit einer Mischung aus Dimethylfumarat und Fumarsäureestern (Fumaderm® initial/Fumaderm®), das entsprechend seiner Zulassung individuell je nach Ansprechen und Verträglichkeit dosiert wurde. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten in Woche 24 mit einer 100 % Verbesserung des *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 100). Den primären Endpunkt erreichten mit Guselkumab 82 %, mit dem Fumarsäure-Präparat 14 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant.

An der doppelblinden ECLIPSE-Studie (Reich et al., 2019) nahmen 1.048 Patienten teil, von denen rund 40 % zuvor keine systemische Therapie erhalten hatten. Etwa 50 % hatten sich zuvor einer konventionellen systemischen Therapie und rund 30 % einer Behandlung mit Biologika unterzogen. Als aktive Kontrolle diente eine Behandlung mit Secukinumab, das als subkutane Injektion in einer Dosis von 300 mg wöchentlich in den Wochen 0 bis 4 verabreicht wurde, danach alle vier Wochen.

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten in Woche 48 mit einer mindestens 90 % Verbesserung des *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 90). Den primären Endpunkt erreichten mit Guselkumab 84 %, mit Secukinumab 70 % der Behandelten. Dabei konnte für Guselkumab sowohl Nicht-Unterlegenheit als auch Überlegenheit gegenüber Secukinumab gezeigt werden.

An der doppelblinden IXORA-R-Studie (Blauvelt et al., 2019) nahmen 1.027 Patienten teil, bei denen rund 30 % zuvor eine konventionelle systemische Therapie beziehungsweise eine Behandlung mit Biologika erhalten hatten. Als aktive Kontrolle diente Ixekizumab, das als subkutane Injektion in einer Startdosis von 160 mg verabreicht wurde. Daran schloss sich alle zwei Wochen eine Erhaltungsdosis von 80 mg an.




Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten in Woche 12 mit einer 100 % Verbesserung des *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 100). Den primären

Endpunkt erreichten 25 % mit Guselkumab und 41 % mit Ixekizumab. Der Unter-Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant.

In den Zulassungsstudien gehörten zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelereignissen Beschwerden an der Injektionsstelle sowie Infektionen der oberen Atemwege. Da das Infektrisiko insgesamt ansteigt, enthält die Fachinformation Hinweise zur Behandlung bei klinisch relevanten oder schwerwiegenden Infektionen. In den Zulassungsstudien fand sich kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen. Dieser Aspekt wird in den noch laufenden Studien jedoch weiter überwacht. Gleiches gilt auch für Überempfindlichkeitsreaktionen (EMA, 2017).

Die frühe Nutzenbewertung mit Beschluss des G-BA im Mai 2018 erfolgte für zwei Subgruppen mit unterschiedlichen zVT. Als Patientenpopulation A wurden dabei erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis definiert, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Für diese Gruppe wurden Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat, Phototherapie oder Secukinumab als zVT herangezogen. Für diese Gruppe bescheinigte der G-BA einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT Fumarsäureester, da in der POLARIS-Studie Guselkumab gegenüber der zVT Vorteile gezeigt hatte, die in ihrem Ausmaß als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens eingestuft wurden.

Als Patientenpopulation B wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis definiert, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und UVA-Bestrahlung) nur unzureichend angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder bei denen Kontraindikationen gegen diese Therapien bestehen. Für diese Gruppe wurden Adalimumab, Infliximab, Secukinumab oder Ustekinumab als zVT herangezogen. Hier wurde ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT Adalimumab attestiert. Tragende Gründe waren Vorteile von Guselkumab hinsichtlich Remission und Lebensqualität ohne Nachteile im Nebenwirkungsprofil und das Ausmaß des Zusatznutzens wurde als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens eingestuft (G-BA, 2018).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 erster IL-23-Antagonist, weitere systemische Behandlungsoption mit therapeutischen Vorteilen	 Hinweis/Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen in zwei Patientenpopulationen	 teils teurer, teils günstiger als zVT

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	Mittel der Reserve	–	–	Schrittinnovation

Kosten

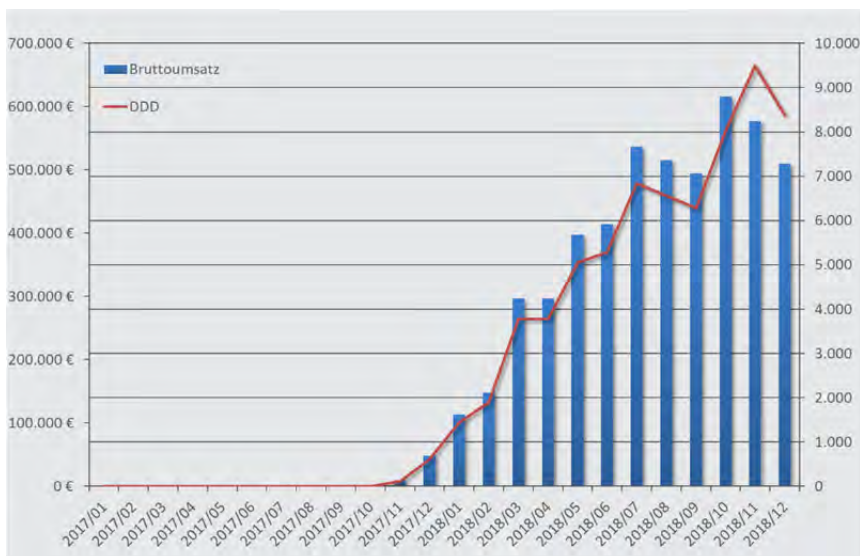
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Guselkumab	100 mg alle 8 Wochen	6,5	21.022,14 €
zVT für Patientenpopulation A: systemische Therapie notwendig			
Fumarsäureester	120 – 720 mg 1 – 3x tgl.	365	1.068,96 € – 6.413,74 €
Ciclosporin	2,5 – 5 mg/kg 2x tgl.	365	2.344,98 € – 4.958,89 €
Methotrexat	7,5 – 30 mg 1x wöch.	52	50,44 € – 1.452,58 €
Secukinumab	300 mg 1x monatl.	12	21.111,56 €
NB-UV-B	patientenindividuell		patientenindividuell
Photosoletherapie	patientenindividuell		patientenindividuell
zVT für Patientenpopulation B: Systemische Therapie mit Ciclosporin, MTX od. orale PUVA unzureichend wirksam bzw. vorliegen von Kontraindikationen oder Auftreten von UAW unter dieser Therapie			
Adalimumab	40 mg alle 2 Wochen	26	12.153,79 € – 23.073,05 €
Infliximab	5 mg/kg alle 8 Wochen	6,5	14.585,79 € – 18.979,12 €
Ustekinumab	45 mg alle 12 Wochen	4,3	22.302,47 €
Secukinumab	s.o.	s.o.	s.o.

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

Versorgungsanalysen

Der Bruttoumsatz sowie die DDD steigen ab November 2017 kontinuierlich an. Der Bruttoumsatz erreicht mit über 610.000 € im Oktober 2018 seinen Höchststand. Mit ca. 9.500 DDD wird im November 2018 der höchste Wert erreicht. Ab November 2018 verkehrt sich das bisherige Verhältnis zwischen DDD und Umsatz: Der Umsatz ist nun relativ niedriger.

Abbildung 4.12: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Guselkumab nach Monaten (2017 – 2018)



Quellen

- atd – arznei-telegramm Datenbank. (2019). Wirkstoff: Guselkumab. www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?art=mono&nummer=BKDW&ord=uaw, letzter Zugriff: 30.03.2020.
- Blauvelt A, Papp K, Gottlieb A, Jarell A, Reich K, Maari C, et al. (2019). A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial. *Br J Dermatol* 182 (6) 1348-1358.
- Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK et al. (2017). Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol* 76(3): 405–417.

- EMA – European Medicines Agency (2017). EPAR (Public Assessment Report) Tremfya.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tremfya>, letzter Zugriff: 20.03.2020.
- EMA – European Medicines Agency. (2019). Fachinformation Tremfya® (Stand Dezember 2019).
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tremfya>, letzter Zugriff: 20.03.2020.
- Fricke U, Hein L & Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.).
 Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg. Springer: 53–148.
- G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Guselkumab (Plaque-Psoriasis).
<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/332/>, letzter Zugriff: 20.03.2020.
- Langley RG, Tsai TF, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y et al. (2018). Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol* 178(1): 114–123.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung (2019). Guselkumab | Tremfya | 51 | 2017 |. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/guselkumabtremfya512017/>, letzter Zugriff: 30.03.2020.
- Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B et al. (2017). Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol* 76(3): 418–431.
- Reich K., Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, et al. (2019). Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 394(10201): 831–839.
- Thaçi D, Pinter A, Sebastian M, Termeer C, Sticherling M, Gerdes S, et al. (2019). Guselkumab is superior to fumaric acid esters in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are naive to systemic treatment: results from a randomized, active-comparator-controlled phase IIIb trial (POLARIS). *Br J Dermatol*, online first 09.11.2019, 10.1111/bjd.18696. 1-11.

4.13 Inotuzumab Ozogamicin

Handelsname: Besponsa®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Akute lymphatische Leukämie	Pfizer
ATC-Code: L01XC26	Markteinführung: August 2017
Darreichungsform: Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	DDD: 0,1 mg
	O, ▼

Bewertung

Inotuzumab Ozogamicin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, welches aus einem rekombinanten, humanisierten, monoklonalen IgG4-kappa-Antikörper und dem zytotoxischen Ozogamicin (N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin) besteht. Beide Bestandteile sind kovalent über einen durch Säure spaltbaren Linker verbunden. Der Antikörper ist gegen den B-Zell-Rezeptor CD22 gerichtet. Daher bindet das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat an CD22-exprimierende Tumorzellen und wird in diese aufgenommen. Intrazellulär wird der Linker hydrolytisch gespalten, wobei N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid entsteht. Dieses induziert DNA-Doppelstrangbrüche, welche letztlich zur Apoptose führen (Fachinformation Besponsa®, 2019; CHMP, 2017).

Inotuzumab Ozogamicin wurde im Juni 2017 nach einem positiven Votum des CHMP zentral durch die EC zugelassen als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL (akuter lymphatischer Leukämie). Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens einem Tyrosinkinase-Inhibitor aufweisen (CHMP, 2017). Auf dem deutschen Markt steht Inotuzumab Ozogamicin seit August 2017 unter dem Namen Besponsa® in Form eines Pulvers für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung. Das Pulver wird unter aseptischen Bedingungen mit Wasser rekonstituiert und anschließend mit 0,9 %iger Kochsalzlösung verdünnt. Die Verabreichung erfolgt in Drei- bis Vier-Wochen-Zyklen. Für Patienten mit bevorstehender hämatopoetischer Stammzelltransplantation (*Haematopoietic Stem Cell Transplant*, HSCT) werden zwei Zyklen empfohlen, ein dritter Zyklus kann erwogen werden. Patienten ohne bevorstehende HSCT erhalten maximal sechs Zyklen. Im ersten Zyklus beträgt die empfohlene Gesamtdosis 1,8 mg/m² KOF, aufgeteilt auf die Tage 1, 8 und 15 (0,8/0,5/ 0,5 mg/m² KOF). In den darauffolgenden Zyklen beträgt die Gesamtdosis je nach Ansprechen 1,5 mg/m² KOF oder 1,8 mg/m² KOF. Alle Patienten, die innerhalb von drei Zyklen keine komplette Remission erreichen, sollten die Behandlung abbrechen (Fachinformation Besponsa®, 2019).

Die Zulassung von Inotuzumab Ozogamicin basiert auf der multizentrischen, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie INO-VATE (Sponsor: Pfizer, NCT01564784). Insgesamt wurden 326 erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL randomisiert. Inotuzumab Ozogamicin wurde intravenös mit 1,8 mg/m² KOF pro Zyklus appliziert, aufgeteilt auf die Tage 1, 8 und 15 (0,8/0,5/0,5 mg/m² KOF). Bis zu sechs Zyklen mit einer Dauer von je 21 bis 28 Tagen waren vorgesehen. Bei Patienten mit kompletter Remission wurde die Dosis auf 1,5 mg/m² KOF pro Zyklus verringert, wobei jeweils 0,5 mg/m² KOF an den Tagen 1, 8 und 15 appliziert wurden. Der Komparator war eine vom Arzt auszuwählende Chemotherapie. Zur Wahl standen dabei die Chemotherapie-Regime FLAG (Fludarabin plus Cytarabin plus Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor), MXN/Ara-C (Mitoxantron plus Cytarabin) und HIDAC (Hochdosis-Cytarabin). Informationen zu den Dosierungen finden sich in der Onlineversion dieses Reports. Die anschließende Konsolidierungstherapie war nicht im Protokoll festgelegt. Es lag im Ermessen des behandelnden Arztes, ob ein Patient eine HSCT erhielt.

Die Studie hatte zwei primäre Endpunkte: zum einen das Gesamtüberleben und zum anderen den Anteil der Patienten, die eine komplette Remission mit oder ohne vollständige Erholung des peripheren Blutbildes erlangten. Von den 326 randomisierten Patienten erhielten 164 Inotuzumab Ozogamicin und 143 eines der Chemotherapie-Regime. Die Differenz kam zustande, da 19 Patienten (11,7 %), die der Chemotherapie-Gruppe zugeordnet wurden, keine erste Dosis erhielten, 17 davon aufgrund des Rückzugs ihrer Einverständniserklärung oder der Entscheidung des Prüfarztes. Zum Teil wurden diese Patienten direkt zensiert, zum Teil weiter nachverfolgt. Insgesamt wurden im Verlauf der Studie im Chemotherapie-Arm 15 Patienten (9,3 %) der *Intention-To-Treat*-Population (ITT-Population) zensiert, da ihre Daten zum Überleben nicht weiter erfasst wurden. Im Inotuzumab-Arm waren es nur drei Patienten (1,8 %). Daraus ergibt sich eine Unsicherheit bei der Aussagekraft der Ergebnisse. Gemäß ITT-Analyse hatten die Patienten im Inotuzumab-Arm ein 25 % niedrigeres Sterberisiko (HR: 0,75, 97,5 % KI [0,57; 0,99], p = 0,0105). Der Unterschied beim mittleren Gesamtüberleben fiel mit 1,5 Monaten moderat aus. Im Inotuzumab-Arm betrug es 7,7 Monate (95 % KI [6,0; 9,2]), im Chemotherapie-Arm 6,2 Monate (95 % KI [4,7; 8,3]). In der Subgruppenanalyse zeigten sich inkonsistente Ergebnisse. Auffällig ist, dass das mittlere Gesamtüberleben für einige Patientengruppen unter Inotuzumab Ozogamicin numerisch kürzer war als unter Chemotherapie. Dazu zählten die Patienten, die ein Philadelphia-Chromosom aufwiesen, jene, die bereits vor der Studie eine HSCT erhalten hatten und Patienten, bei denen weniger als 90 % der Blasten eine CD-22-Expression aufwiesen. Im Rahmen einer exploratorischen *Post-hoc*-Analyse wurde auch die 2-Jahres-Überlebensrate der ITT-Population ermittelt.

Sie lag bei 22,8 % (95 % KI [16,7; 29,6]) für die Inotuzumab-Gruppe und 10,0 % (95 % KI [5,7; 15,5], $p = 0,004$) für die Chemotherapie-Gruppe. Eine komplette Remission erreichten gemäß ITT-Analyse 73,8 % der Patienten unter Inotuzumab Ozogamicin und 30,9 % der Patienten unter Chemotherapie ($p < 0,0001$). Die Subgruppenanalyse zeigte eine weitestgehende Konsistenz dieser Ergebnisse. Für Patienten mit Philadelphia-Chromosom und für Patienten, bei denen weniger als 70 % der Blasten eine CD-22-Expression aufwiesen, war der Unterschied zur Chemotherapie nicht signifikant. Betrachtet man nur jene Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, erreichte numerisch ebenfalls ein größerer Anteil im Inotuzumab-Arm eine komplette Remission im Vergleich zu den Patienten im Chemotherapie-Arm (73,8 % versus 35,0 %).




Als einer der sekundären Endpunkte wurde erfasst, wie viele Patienten der ITT-Population eine HSCT erhielten. Im Inotuzumab-Arm konnten insgesamt 48,2 % (95 % KI [40,3; 56,1]) transplantiert werden, im Chemotherapie-Arm 22,2 % (95 % KI [16,1; 29,4], $p < 0,0001$). Betrachtet man nur jene Patienten, die direkt nach der Studienmedikation eine HSCT erhielten ohne vorherige Induktionstherapie, so waren dies 42,7 % (95 % KI [35,0; 50,6]) nach Inotuzumab Ozogamicin und 11,1 % (95 % KI [6,7; 17,0], $p < 0,0001$) nach Chemotherapie (Kantarjian et al., 2019; G-BA, 2017).

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D sowie der zugehörigen visuellen Analogskala erfasst. Numerisch ergab sich bei allen drei Messinstrumenten ein besserer Gesundheitszustand unter Inotuzumab, allerdings waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen feststellbar. Aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten, insbesondere im Chemotherapie-Arm, sind diese Ergebnisse nur bedingt aussagekräftig (Kantarjian et al., 2018).

Eine zeitweilige Unterbrechung der Medikation aufgrund von UAE trat im Inotuzumab-Arm numerisch häufiger auf als im Chemotherapie-Arm (43,9 % versus 18,9 %). Gleiches galt für einen UAE-bedingten Abbruch der Medikation (18,9 % versus 7,7 %). Jedoch wurden für Inotuzumab Ozogamicin weniger schwerwiegende UAE (Grad ≥ 3) beobachtet als für die Chemotherapie (90,9 % versus 96,5 %). Die häufigsten davon waren im Inotuzumab-Arm Thrombozytopenie (40,9 %), Neutropenie (47,0 % insgesamt, 26,8 % fieberhaft), Leukopenie (26,8 %), Anämie (22,6 %) und Lymphopenie (16,5 %). Auffällig war das höhere Risiko unter Inotuzumab Ozogamicin für eine schwerwiegende Lebervenenverschlusskrankheit (11,6 % versus 2,1 %) (Kantarjian et al., 2019).

In der geplanten OBERON-Studie (Sponsor: Novartis, NCT03628053) soll ein Vergleich zwischen Inotuzumab Ozogamicin oder Blinatumomab gegen Tisagenlecleucel bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL erfolgen. Der Abschluss dieser Studie soll im Oktober 2025 erfolgen (ClinicalTrials.gov, 2020c).

Der medizinische Zusatznutzen gilt für ein *Orphan*-Arzneimittel durch die Zulassung als belegt. Das **Ausmaß des Zusatznutzens** wurde im Januar 2018 durch den G-BA auf Grundlage der Zulassungsstudie INO-VATE als **gering** eingestuft. Den Vorteilen von Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zu einer Chemotherapie beim Gesamtüberleben und bei den Nebenwirkungen stand das Fehlen aussagekräftiger Daten zur Morbidität und zur Lebensqualität gegenüber (G-BA, 2018).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 erstes CD-22-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	 moderat verlängertes Gesamtüberleben und höhere Rate kompletter Remission gegenüber Chemotherapie bei Philadelphia-Chromosom-negativen Patienten	 kein Kostenvergleich, da <i>Orphan</i> -Arzneimittel

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	–	–	Possibly helpful	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Inotuzumab Ozogamicin	1. Zyklus: 1,8 mg/m² KOF verteilt auf Tage 1, 8 und 15 (0,8 mg/m² KOF – 0,5 mg/m² KOF – 0,5 mg/m² KOF) 2. + 3. Zyklus: 1,5 mg/m² KOF (siehe 4. Zyklus) oder 1,8 mg/m² KOF (siehe 1. Zyklus) 4. – 6. Zyklus: 1,5 mg/m² KOF gleichmäßig verteilt auf die Tage 1, 8 und 15	6 – 18	84.055,72 € – 252.167,16 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

*1. Zyklus: 3 Wochen, verlängerbar auf 4 Wochen; alle nachfolgenden Zyklen: 4 Wochen

Versorgungsanalysen

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten konnten aus Datenschutzgründen keine Versorgungsanalysen zu Inotuzumab Ozogamicin erstellt werden.

Quellen

- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2017). Assessment report Besponsa. International non-proprietary name: inotuzumab ozogamicin. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/besponsa-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 13.01.2020.
- ClinicalTrials.gov (2020). Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (OBERON). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03628053>, letzter Zugriff: 20.02.2020.
- Fachinformation Besponsa® (2019). Fachinformation Besponsa®, Stand der Information: August 2019. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 09.01.2020.
- Fricke U, Hein L & Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg. Springer: 53–148.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Hier: Wirkstoff Inotuzumab Ozogamicin. https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-301/2017-11-28_Wortprotokoll_Inotuzumab-OzogamicinD-297.pdf, letzter Zugriff: 19.02.2020.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotuzumab Ozogamicin. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4763/2018-01-18_AM-RL-XII_Inotuzumab-Ozogamicin_D-297_TrG.pdf, letzter Zugriff: 13.01.2020.
- Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Liedtke M, Stock W, Gökbuget N et al. (2019). Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. *Cancer* 125(14): 2474–2487.
- Kantarjian HM, Su Y, Jabbour EJ, Bhattacharyya H, Yan E, Cappelleri JC et al. (2018). Patient-reported outcomes from a phase 3 randomized controlled trial of inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 124(10): 2151–2160.
- Prescrire Int. (2018). Inotuzumab ozogamicin (BESPONSA®) and acute lymphoblastic leukaemia in adults. *Prescrire International* 27(198): 261.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2017). Arzneistoffe: Inotuzumab Ozogamicin | Besponsa® | 86 | 2017. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/inotuzumab-ozogamicinbesponsar862017/>, letzter Zugriff: 16.12.2019.

4.14 Ixazomib

Handelsname: Ninlaro®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Multiples Myelom	Takeda Pharma
ATC-Code: L01XX50	Markteinführung: Januar 2017
Darreichungsform: Hartkapseln	DDD: 0,43 mg O, C, ▼

Bewertung

Ninlaro® wurde im November 2016 zentralisiert in Europa zugelassen für die Behandlung des multiplen Myeloms (MM) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (EMA, 2016). Die *Orphan-Designation* für Ixazomib wurde bereits 2011 durch die Europäische Kommission zur Behandlung des multiplen Myeloms (MM) erteilt (EC, 2011).

Die initiale Zulassung von Ixazomib war eine sog. bedingte Zulassung (*Conditional Marketing Authorisation*, CMA), die auf der Grundlage von weniger umfangreichen Daten erteilt wird, als normalerweise für eine Zulassung erforderlich sind. Diese bedingte Zulassung wurde erteilt, da Ixazomib ein *Orphan*-Arzneimittel und zur Behandlung einer lebensbedrohlichen Krankheit bestimmt ist. Die in der Zulassungsstudie C16010 beobachtete Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) um 5,9 Monate wurde trotz der Unsicherheit über das genaue Ausmaß des Effektes als klinisch relevant für Patienten mit MM eingestuft, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben. Zusammen mit der niedrigen Toxizität von Ixazomib und dem Vorteil der oralen Verabreichung reichte dies aus, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis als positiv zu bewerten. Beauftragt wurde die Vorlage der Daten aus drei bereits laufenden Phase-III-Studien zum Vergleich von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem MM bzw. bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem MM oder bei Patienten mit MM nach autologer Stammzelltransplantation (SZT). Zudem sollten auch Daten aus einer globalen, prospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie zur Präsentation, zum Behandlungsmuster und zu Ergebnissen bei Patienten mit MM vorgelegt werden. Damit würde aus Sicht des EMA das gesamte Spektrum der Patienten mit MM (neudiagnostiziert vs. refraktär/rezidiert sowie mit bzw. ohne SZT) abgedeckt werden, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixazomib in der zugelassenen Indikation zu bestätigen (EMA, 2016).

Die Zulassung von Ixazomib ist noch nicht in eine reguläre Marktzulassung (*Full Marketing Authorisation*) umgewandelt worden (EMA, 2019).

Die Markteinführung von Ixazomib in Deutschland erfolgte im Januar 2017 (Lauer-Fischer, 2020). Das Arzneimittel ist als Hartkapseln verfügbar. Die empfohlene Initialdosis von Ixazomib beträgt 4 mg oral einmal wöchentlich an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus, in Kombination mit 25 mg Lenalidomid einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 sowie 40 mg Dexamethason an den Tagen 1, 8, 15 und 22. Die Behandlung sollte durchgeführt werden, bis eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Eine Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason über mehr als 24 Zyklen sollte auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung basieren (Fachinformation Ninlaro®, 2019).

Ninlaro® enthält Ixazomibcitrat, ein *Prodrug*, das unter physiologischen Bedingungen schnell in seine biologisch aktive Form Ixazomib hydrolysiert wird. Ixazomib ist ein oraler, selektiver und reversibler Proteasom-Inhibitor (PI). Er bindet vorzugsweise an die Beta-5-Untereinheit des 20S-Proteasoms und hemmt die Chymotrypsin-ähnliche proteolytische Aktivität des Proteasoms. Dadurch wird der Abbau nicht mehr benötigter Proteine blockiert und eine Apoptose multipler Myelomzellen induziert (Fricke et al. 2018).

Die initiale Zulassung von Ixazomib beruhte auf einer noch laufenden, multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie TOURMALINE-MM1 (C16010; NCT01564537, Sponsor: Takeda) (EMA, 2017). Eingeschlossen wurden 722 erwachsene Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem MM, die sich zuvor mindestens einer Therapielinie unterzogen hatten. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die Kombination Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason (n = 360, Ixazomib-Arm) oder Placebo, Lenalidomid und Dexamethason (n = 362, Placebo-Arm) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vortherapien (1 vs. 2 oder 3), vorheriger PI-Exposition (ja vs. nein) und *International Staging System* (ISS)-Stadium beim Screening (I oder II vs. III) (Moreau et al., 2016).

Die Behandlung erfolgte bis zu Krankheitsprogression oder einer unakzeptablen Toxizität. Die Patienten erhielten an den Tagen 1, 8, und 15 Ixazomib 4 mg oder Placebo plus Lenalidomid (25 mg) von Tag 1 bis 21 und Dexamethason (40 mg) an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-tägigen Zyklus. Das mediane Alter lag bei 66 Jahren (Spanne: 38-91 Jahre), 58 % der Patienten waren älter als 65 Jahre. 57 % der Patienten waren männlich. 85 % der Studienpopulation waren Kaukasier, 93 % der Patienten wiesen zu Studienbeginn einen *ECOG-Performance-Status* (ECOG-PS) von 0–1 und 12 % (n = 90) der Patienten ISS-Stadium III auf. Bei 19 % (n = 137) der Patienten wurde eine zytogenetische Hochrisikokonstellation nachgewiesen: 10 % hatten die Deletion del(17) (n = 69) und 34 % 1q-Zugewinne (1q21) (n = 247). Die

Patienten hatten eine bis drei vorherige Therapien (im Median: 1), 57 % hatten sich zuvor einer SZT unterzogen (Moreau et al., 2016).

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (*Progression-free Survival*, PFS), bewertet durch ein verblindetes *Independent Review Committee* (IRC) auf Basis zentral erhobener Laborbefunde. Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS), das OS in der Hochrisikopopulation mit Deletion del(17), die Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR) unter Berücksichtigung des partiellen Ansprechens (*Partial Response*, PR), des sehr guten partiellen Ansprechens (*Very Good Partial Response*, VGPR) und des Komplettansprechens (*Complete Response*, CR), die Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DOR), die Zeit bis zur Progression (*Time to Disease Progression*, TTP) sowie die Sicherheit von Ixazomib erfasst. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand Patientenberichteter Endpunkte des Moduls 30 des *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30 Module* (EORTC QLQ-C30) und des myelomspezifischen Moduls EORTC QLQ-MY20 erhoben (Moreau et al., 2016).

Zum Zeitpunkt des für die Zulassung vorgelegten Datenschnitts (30.10.2014) war das PSF im Ixazomib-Arm bei einer medianen Nachbeobachtung von 14,7 Monaten statistisch signifikant länger als im Placebo-Arm: 20,6 Monate vs. 14,7 Monate, *Hazard Ratio* (HR) für Krankheitsprogression oder Tod 0,74; 95 % KI [0,59; 0,94], $p = 0,01$. Dieser Vorteil hinsichtlich des PFS zeigte sich unter Ixazomib im Vergleich zu Placebo in allen vordefinierten Patientenuntergruppen, auch bei Hochrisikopatienten mit zytogenetischen Anomalien. Die ORR betrug 78,3 % (95 % KI [73,7; 82,5]) im Ixazomib-Arm und 71,5 % (95 % KI [66,6; 76,1]) im Placebo-Arm (*Odds Ratio* (OR) 1,44; 95 % KI [1,03; 2,03], $p = 0,035$), und die entsprechenden Raten des CR + VGPR betragen 48,1 % (95 % KI (42,8; 53,4)). Das mediane OS war in beiden Armen nicht erreicht (Moreau et al., 2016).

Eine geplante Interimsanalyse wurde nach Erreichen von 35 % der für die finale OS-Analyse erforderlichen Todesfälle in der *Intention-to-Treat*(ITT)-Patientenpopulation nach einer medianen Nachbeobachtung von 23 Monaten durchgeführt (Datenschnitt: 12.07.2015). Der statistisch signifikante Unterschied bezüglich PFS bestand auch hier: 20,0 Monate vs. 15,9 Monate, HR 0,82; 95 % KI [0,67; 1,0], $p = 0,01$. Unter Ixazomib gab es zu diesem Zeitpunkt 81 Todesfälle vs. 90 Todesfälle unter Placebo. Das mediane OS wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die anhand von EORTC QLQ-C30 und MY-20 ermittelt wurde, war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Moreau et al., 2016).

Sicherheitsdaten wurden für die Zulassung zum Datenschnitt 12.07.2015 vorgelegt. Die Inzidenz schwerer UAE vom Grad ≥ 3 CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) war in beiden Armen vergleichbar: 74 % unter Ixazomib vs. 69 % unter Placebo. Schwerwiegende UAE (*Serious Adverse Events*) traten bei 168 (47 %) der Patienten im Ixazomib-Arm und 177 (49 %) im Placebo-Arm auf. Ein Therapieabbruch aufgrund von UAE wurde für 17 % der Patienten unter Ixazomib und 14 % unter Placebo berichtet.

UAE jeden Grades mit einer Differenz von mindestens 5 % zwischen dem Ixazomib-Arm und dem Placebo-Arm waren Durchfall, Verstopfung, Übelkeit, periphere Ödeme und Erbrechen, Thrombozytopenie und makulopapulöser Ausschlag (häufiger im Ixazomib-Arm) sowie Schlaflosigkeit, Muskelkrämpfe und Pyrexie (häufiger im Placebo-Arm). Schwere Thrombozytopenie (Grad 3-4 CTCAE) trat im Ixazomib-Arm (12 % bzw. 7 % der Patienten) häufiger auf als im Placebo-Arm (5 % bzw. 4 % der Patienten). Hautausschlag wurde unter Ixazomib häufiger als unter Placebo berichtet (36 % vs. 23 % der Patienten), ebenso wie gastrointestinale Nebenwirkungen, die überwiegend nicht schwer waren. Die häufigste Art von Ausschlag, die in beiden Behandlungsarmen berichtet wurde, war ein makulopapulöser bzw. makulärer Ausschlag. Bei 3 % der Patienten unter Ixazomib wurde ein schwerer Hautausschlag (Grad ≥ 3 CTCAE) gemeldet, im Vergleich zu 1 % der Patienten im Placebo-Arm (EMA, 2016).

Nach der zweiten Änderung des Studienprotokolls der TOURMALINE-MM1-Studie wurden zusätzlich weitere 115 ausschließlich chinesische Patienten in 11 chinesischen Zentren (*China Continuation Study*, CCS) im Zeitraum Mitte April 2014 bis Anfang Mai 2015 eingeschlossen und randomisiert, um Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit bei chinesischen Patienten zu evaluieren (Hou et al., 2017).

Die Daten aus der CCS waren aus Sicht der EMA schwer zu interpretieren, da die Patientenpopulation sich in einem fortgeschritteneren Krankheitsstadium befand und zudem nicht zytogenetisch untersucht wurde. Die EMA wies darauf hin, dass die eingereichte Erweiterungsstudie zwar eine Verlängerung des PFS zeige, jedoch bei einer Patientenpopulation, die sich hinsichtlich der Progressionsrate der Krankheit deutlich unterscheidet, was wahrscheinlich auf unterschiedliche Ausgangscharakteristika und Behandlungsoptionen zurückzuführen sei. Daher wurde die CCS nicht berücksichtigt (EMA, 2016).

Die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Ixazomib erfolgte im Mai 2017. Durch die Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel galt der **Zusatznutzen** automatisch als **belegt**. Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde auf Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet. Am 6. Juli 2017 beschloss der G-BA,

dass für erwachsene Patienten mit MM, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, ein **nicht quantifizierbarer** Zusatznutzen vorliegt (G-BA, 2017).

Der pU reichte für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der für die bedingte Zulassungserteilung maßgeblichen Studie TOURMALINE-MM1 sowie die CCS-Studie ein. Der G-BA berücksichtigte nur die TOURMALINE-MM1- Studie als Grundlage der Nutzenbewertung mit der ITT-Population des Original-Studienprotokolls (722 Patienten), weil bei dieser von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen war. Die Population aus der chinesischen Extensionsstudie (CCS) wurde hauptsächlich aufgrund medizinischer, aber auch methodischer Gesichtspunkte nicht herangezogen (G-BA, 2017).

Für die patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien Mortalität (OS), Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen. Auch die Nebenwirkungen waren zwischen beiden Studienarmen vergleichbar und wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf – mit Ausnahme der Erkrankungen der Haut und Unterhaut sowie der Erkrankungen des Auges, die einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten von Ixazomib zeigten. Eine abschließende Bewertung des Endpunktes OS war aufgrund der unreifen Daten aus zwei Interimsanalysen noch nicht möglich.

Der G-BA stufte das Ausmaß des Zusatznutzens von Ixazomib auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als **nicht quantifizierbar** ein, weil die wissenschaftliche Datenlage eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ixazomib nicht erlaubte. Eine Befristung des Beschlusses in Verbindung mit der Vorlage reiferer Daten zum OS sowie zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten war daher aus Sicht des G-BA gerechtfertigt. Die finale Analyse zum OS, die auch im Rahmen einer *Post-Authorisation Efficacy Study* (PAES) bei der EMA vorlagepflichtig ist, sollte nach Angaben des pU im ersten Quartal 2020 stattfinden, sodass eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Juli 2020 als angemessen erachtet wurde (G-BA, 2017).

Diese finale Analyse zum OS basiert auf einer vorab definierten Ereignisanzahl, die laut Information des pU später als ursprünglich erwartet (1. Quartal 2021) eintreten wird. Um eine Einbeziehung dieser finalen Daten zum OS sowie zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten in die Nutzenbewertung von Ixazomib nach Fristablauf zu ermöglichen, wurde 2019 eine Verlängerung der ursprünglich bis zum 1. Juli 2020 geltenden Befristung als sinnvoll erachtet. Der G-BA beschloss eine

Verlängerung der Geltungsdauer des Beschlusses bis zum 1. August 2021 (G-BA, 2019).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
erster CD38-Antikörper zur Behandlung des rezidivierten/refraktären MM	G-BA Beschluss: ZN nicht quantifizierbar	kein Kostenvergleich, da <i>Orphan</i> -Arzneimittel

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
B	Variante ohne besonderen Stellenwert	–	Nothing new	Schrittinnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Ixazomib	2,3 – 4 mg an Tag 1, 8, 15¹	39	83.603,26 €
+ Lenalidomid	25 mg an Tag 1 – 21 ¹	273	106.277,47 €
+ Dexamethason	40 mg an Tag 1, 8, 15, 22 ¹	52	195,27 €
			190.076,00 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer-Fischer 01.01.2020

¹ 28-Tage-Zyklus, insgesamt 13 Zyklen pro Behandlung

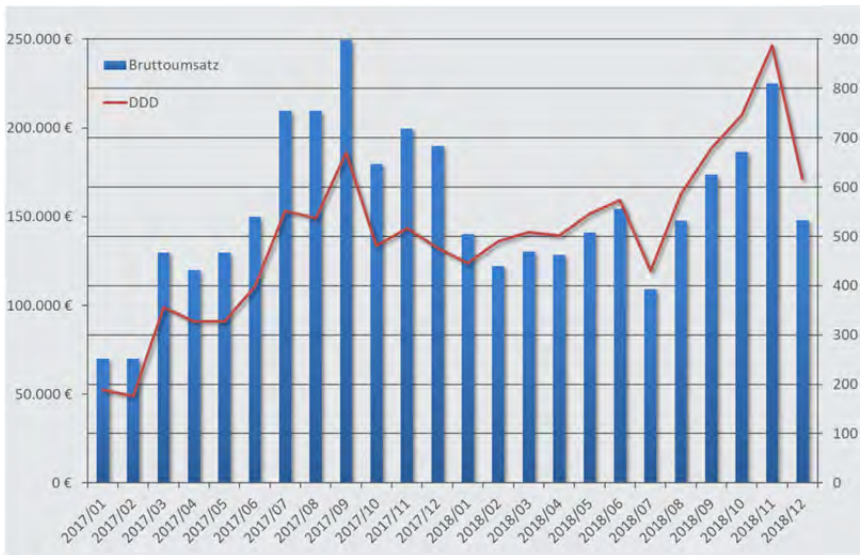
Versorgungsanalysen

Nach der Markteinführung von Ixazomib im Januar 2017 stieg das Verordnungsvolumen kontinuierlich an und erreichte bereits im Juli 2017 ein Niveau von über 500 DDD pro Monat. Die Beschlussfassung des G-BA im Juli 2017 und die Zuerkennung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens des *Orphan*-Arzneimittels haben das Verordnungsvolumen nicht beeinflusst, danach blieb das Verordnungsvolumen stabil und stieg ab Oktober 2018 sogar deutlich an. Es muss zudem berücksichtigt werden, dass sich das zu behandelnde Patientenkollektiv aus einigen wenigen Patienten zusammensetzt, da es sich beim MM um eine seltene Erkrankung handelt. 2018 wurden insgesamt 61 Patienten mit Ixazomib behandelt.

Zum Großteil waren alle älter als 50, die meisten im Alter 60 bis 79 Jahren, und zu etwa zwei Drittel männlich.

Der Einfluss des Erstattungsbetrages von Ninlaro®, der ab dem 15.1.2018 galt, zeigte sich sofort: Obwohl das Verordnungsvolumen weiterhin stabil blieb, fiel der Umsatz deutlich ab. Im Februar 2018 setzten 500 DDD etwa ein Drittel weniger um als im Oktober 2017. Dies entspricht etwa der Preisreduktion von 36 %, die durch die Verhandlung des Erstattungsbetrags erzielt wurde. Aufgrund der Befristung des Beschlusses bis zum 1. August 2021 könnte 2021 eine Neuverhandlung erfolgen, die Einfluss auf den Erstattungsbetrag haben würde.

Abbildung 4.14: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Ixazomib nach Monaten (2017 – 2018)



Quellen

EC – European Commission (2011). Durchführungsbeschluss der Kommission vom 27.9.2011 über die Ausweisung des Arzneimittels "2,2'-(2-((1R)-1-(((2,5- Dichlorobenzoyl)amino)acetyl)amino)-3-methylbutyl]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4,4-diol)Acetessigsäure" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20110927109570/dec_109570_de.pdf, letzter Zugriff: 29.02.2020.

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

- EMA – European Medicines Agency (2019). Ninlaro. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Stand der Information: Oktober 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/ninlaro-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf, letzter Zugriff: 29.02.2020.
- Fachinformation Ninlaro® (2019). Fachinformation Ninlaro®. Stand der Information: September 2019., <https://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/a/alecensaR-150-mg-hartkapseln/>, letzter Zugriff: 29.02.2020.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W.-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg. Springer: 53-148.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). 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 – Ixazomib. Stand der Information: Juli 2017. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4454/2017-07-06_AM-RL-XII_Ixazomib_D-272_TrG.pdf, letzter Zugriff: 29.02.2020.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2019). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ixazomib. Stand der Information: September 2019. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5975/2019-09-05_AM-RL-XII_Ixazomib_D-272_TrG.pdf, letzter Zugriff: 29.02.2020.
- Hou J, Jin J, Xu Y, Wu D, Ke X, Zhou D et al. (2017). Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: China Continuation study. *J Hematol Oncol* 10(1): 137.
- Lauer-Fischer (2020). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online, Stand der Information: 15. Februar 2020. <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 29.02.2020.
- Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L et al. (2016). Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 374(17): 1621-1634.
- Prescrire Int. (2018). Ixazomib (Ninlaro®) in multiple myeloma after treatment failure. Continue to use established regimens. *Prescrire International* 27 (194): 151-152.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2017). Neue Arzneistoffe, Ixazomib|Ninlaro®|86|2017. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/ixazomibninlaror862017/>, letzter Zugriff: 29.02.2020.

4.15 Ixekizumab

Handelsname: Taltz®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis	Lilly
ATC-Code: L04AC13	Markteinführung: März 2017
Darreichungsform: Injektionslösung	DDD: 2,9 mg P ▼

Bewertung

Ixekizumab (Taltz®) wurde im April 2016 zentral durch die Europäische Kommission zugelassen. Ixekizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen Interleukin(IL)-17A. Erhöhte Spiegel von IL-17A spielen eine Rolle im Krankheitsgeschehen von Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis und werden durch Anwendung von Ixekizumab gesenkt.

Das Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Allein oder in Kombination mit Methotrexat ist Ixekizumab auch für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis zugelassen, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen haben oder die diese nicht vertragen haben¹.

Das Präparat steht als Fertigspritze oder Fertigpen mit einer Injektionslösung zur Verfügung, die jeweils 80 mg Ixekizumab enthalten. Die empfohlene Dosierung bei Plaque-Psoriasis liegt bei 160 mg in Woche 0, gefolgt von 80 mg alle zwei Wochen bis Woche 12. Die sich anschließende Erhaltungsdosis beträgt 80 mg alle vier Wochen. Bei Psoriasis-Arthritis liegt die Initaldosis ebenfalls bei 160 mg in Woche 0, Erhaltungsdosen mit jeweils 80 mg werden anschließend alle vier Wochen verabreicht. Wenn die Behandlung nach 16 bis 20 Wochen nicht zu einer Verbesserung des Krankheitsbilds führt, sollte das Absetzen von Ixekizumab erwogen werden. Bei partiellem Ansprechen ist es möglich, die Behandlung über einen Zeitraum von 20 Wochen hinaus fortzusetzen.

Das Präparat muss im Kühlschrank aufbewahrt werden, darf aber nicht eingefroren werden. Über einen Zeitraum von bis zu fünf Tagen kann das Präparat auch ungekühlt bis maximal 30 °C gelagert werden (EMA, 2020).

¹ Nach Redaktionsschluss wurde die Indikation erweitert. Zugelassen ist der Wirkstoff jetzt auch für die Behandlung von Plaque-Psoriasis bei Kindern ab sechs Jahren und Jugendlichen, wenn eine systemische Therapie notwendig ist, sowie als Zweitlinientherapie bei Erwachsenen mit axialer Spondyloarthritis.

Ursprünglich wurde Ixekizumab nur für die Indikation Plaque-Psoriasis zugelassen. Basis der Zulassung waren drei pivotale, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studien (UNCOVER-1, -2, -3), an denen erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis teilnahmen. In UNCOVER-1 waren es 1.296 Teilnehmende, in UNCOVER-2 1.224 und in UNCOVER-3 1.346. Alle Patienten hatten zuvor eine Behandlung erhalten, davon zwischen 40 und 50 % Phototherapie und rund die Hälfte eine konventionelle systemische Therapie. In UNCOVER-1 waren etwa 40 % zuvor mit Biologika behandelt worden, in UNCOVER-2 20 bis 25 % und in UNCOVER-3 rund 15 %.

In allen drei Studien wurden zwei Dosierungen von Ixekizumab (nach einer Initialdosis von 160 mg in Woche 0 entweder 80 mg alle zwei bzw. alle vier Wochen) gegen Placebo geprüft, in UNCOVER-2 und -3 zusätzlich gegen Etanercept zweimal wöchentlich 50 mg. In UNCOVER-1 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf die Behandlungsarme randomisiert, in UNCOVER-2 und -3 waren die aktiven Behandlungsarme (zwei Dosierungen Ixekizumab und Etanercept) doppelt so groß wie die Placebogruppe (Randomisierung im Verhältnis 2:2:1).

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

In UNCOVER-1 erreichten sPGA 0/1 mit Placebo 3 %, mit Ixekizumab alle vier Wochen 76 % und mit Ixekizumab alle zwei Wochen 82 %. PASI 75 erreichten mit Placebo 4 %, mit Ixekizumab alle vier Wochen 83 % und mit Ixekizumab alle zwei Wochen 89 % (Gordon et al., 2016).

In UNCOVER-2 und -3 erreichten sPGA 0/1 mit Placebo 2 bis 7 %, mit Etanercept 36 bis 42 %, mit Ixekizumab alle vier Wochen 73 bis 75 % und mit Ixekizumab alle zwei Wochen 81 bis 83 %. Der Anteil der Teilnehmer mit PASI 75 lag mit Placebo bei 2 bis 7 %, mit Etanercept bei 42 bis 53 %, mit Ixekizumab alle vier Wochen bei 78 bis 84 % und mit Ixekizumab alle zwei Wochen bei 87 bis 90 % (Griffiths et al., 2015).

Der therapeutische Effekt ließ sich bis Woche 60 weitestgehend aufrecht erhalten (Gordon et al., 2016).

Im Dezember 2017 wurde die zugelassene Indikation um die Behandlung bei Psoriasis-Arthritis erweitert. Basis der Zulassung waren die beiden pivotalen, randomi-

sierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studien SPIRIT-P1 und SPIRIT-P2, an denen erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis teilnahmen.

In die Studie SPIRIT-1 wurden 417 Patienten aufgenommen, die zuvor noch keine Biologika-Behandlung erhalten hatten. Die Teilnehmer wurden im gleichen Verhältnis auf eine der Behandlungsgruppen randomisiert: Placebo, Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen oder Ixekizumab in einer von zwei Dosierungen (80 mg alle zwei bzw. alle vier Wochen, jeweils nach einer Initialdosis von 160 mg) (Mease et al., 2017).

In die Studie SPIRIT-2 wurden 363 Patienten aufgenommen, die zuvor mit TNF α - Inhibitoren behandelt wurden, darauf aber nicht angesprochen hatten oder die Therapie nicht vertrugen. Sie waren im Durchschnitt seit etwa 13 Jahren an Psoriasis erkrankt, die Diagnose Psoriasis-Arthritis wurde im Mittel rund acht Jahren zuvor gestellt (Nash et al., 2017).

Die Teilnehmer wurden im gleichen Verhältnis auf eine der Behandlungsgruppen randomisiert: Placebo oder Ixekizumab in einer von zwei Dosierungen (80 mg alle zwei bzw. alle vier Wochen, jeweils nach einer Initialdosis von 160 mg).

Primärer Endpunkt in beiden Studien war der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des *American College of Rheumatology* (ACR20) in Woche 24. Diesen Endpunkt erreichten in SPIRIT-1 30 % mit Placebo, rund 57 % mit Adalimumab, 58 % mit Ixekizumab alle vier Wochen und 62 % mit Ixekizumab alle zwei Wochen. Der Unterschied aller aktiven Behandlungen zu Placebo war statistisch signifikant (Mease et al., 2017). In SPIRIT-2 erreichten ACR20 etwa 19 % der Teilnehmer mit Placebo, 53 % mit Ixekizumab alle vier Wochen und 48 % mit Ixekizumab alle zwei Wochen. Der Unterschied beider Dosierungen zu Placebo war statistisch signifikant (Nash et al., 2017).

Zusätzlich zu den Zulassungsstudien wurden in beiden Indikationen weitere Studien zu Vergleichen mit anderen Biologika durchgeführt. An allen nahmen erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis teil.

Die randomisierte, kontrollierte, einfach verblindete, multizentrische Phase-IIIb-Studie RHBZ schloss 162 Patienten ein, die mit Ausnahme einer Phototherapie zuvor noch nicht mit systemischen Therapien behandelt worden waren. Sie erhielten entweder Fumarsäureester (Steigerung der Dosis laut Fachinformation des verwendeten Präparats und je nach Wirksamkeit und Verträglichkeit bis zu einer maximalen Tagesdosis von 6x 120 mg Dimethylfumarat), Methotrexat (einschleichende Dosis je nach Wirksamkeit und Verträglichkeit bis zu 30 mg wöchentlich)

oder Ixekizumab (160 mg als Initialdosis in Woche 0, danach 80 mg alle zwei Wochen bis Woche 12, danach 80 mg alle vier Wochen bis Woche 24). Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit mindestens 75 % Verbesserung des *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 75) in Woche 24. Diesen Endpunkt erreichten mit Ixekizumab 91 %, mit Fumarsäureestern 22 % und mit Methotrexat 70 %. Die Behandlung mit Ixekizumab war beiden anderen Therapien signifikant überlegen (Reich et al., 2019).

An der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-IV-Studie IXORA-R nahmen 1.027 Patienten teil, bei denen rund 30 % zuvor eine konventionelle systemische Therapie beziehungsweise eine Behandlung mit Biologika erhalten hatten. Sie wurden entweder mit Ixekizumab behandelt (Initialdosis 160 mg in Woche 0, danach alle zwei Wochen eine Erhaltungsdosis von 80 mg) oder mit Guselkumab (100 mg einmal wöchentlich in den Wochen 0, 4 und 12). Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten in Woche 12 mit einer 100 % Verbesserung des *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 100). Den primären Endpunkt erreichten 25 % mit Guselkumab und 41 % mit Ixekizumab. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (Blauvelt et al., 2019).

An der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-IIIb-Studie IXORA-S nahmen 302 Patienten teil, die zuvor mindestens auf eine systemische Therapie nicht angesprochen, diese nicht vertragen hatten oder bei denen eine Kontraindikation vorlag. Sie erhielten entweder Ixekizumab (Initialdosis von 160 mg in Woche 0, anschließend 80 mg alle zwei Wochen bis Woche 12, danach 80 mg alle vier Wochen) oder Ustekinumab (gewichtabhängig) 45 oder 90 mg in den Wochen 0, 4, 16, 28 und 40. Die Studie war insgesamt auf 52 Wochen angelegt. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit einer 90 % Verbesserung des *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 90) in Woche 12. Den primären Endpunkt erreichten 73 % mit Ixekizumab und 42 % mit Ustekinumab. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (Reich et al., 2017).

An der randomisierten, kontrollierten, einfach verblindeten, multizentrischen Phase-IV-Studie SPIRIT-H2H nahmen 566 erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis teil, die zuvor nicht mit Biologika behandelt worden waren. Sie erhielten entweder Ixekizumab (Initialdosis 160 mg, danach 80 mg alle zwei Wochen bei moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis oder alle vier Wochen bei leichterem Haut-Krankheitsbild) oder Adalimumab (Initialdosis 80 mg, danach 40 mg alle zwei Wochen bei moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis oder alle vier Wochen bei leichterem Haut-Krankheitsbild). Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten in Woche 24, die zugleich eine 100 % Verbesserung des *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 100) sowie ein 50 %-Ansprechen nach den Kriterien des

American College of Rheumatology (ACR50) erreichten. Den primären Endpunkt erreichten mit Ixekizumab 36 %, mit Adalimumab 28 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (Mease et al., 2020).

In den Zulassungsstudien traten als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse sehr häufig Reaktionen an der Injektionsstelle sowie Infektionen der oberen Atemwege auf. Häufig waren Tinea-Infektionen sowie Infektionen mit Herpes simplex. Da das Infektrisiko insgesamt ansteigt, enthält die Fachinformation Hinweise zur Behandlung bei klinisch relevanten oder schwerwiegenden Infektionen. Ebenso wird auch auf Fälle von schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen hingewiesen. Gelegentlich traten Thrombozytopenien und Neutropenien auf, die jedoch kein Absetzen von Ixekizumab erforderlich machten. Das Risiko für maligne Neoplasien und kardiovaskuläre Erkrankungen wird weiter überwacht (EMA, 2016).

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

Für Ixekizumab liegen derzeit zwei Beschlüsse des G-BA für die frühe Nutzenbewertung vor, zum einen im März 2017 für die Indikation Plaque-Psoriasis, zum anderen im August 2018 für die Indikation Psoriasis-Arthritis.

Für die Indikation Plaque-Psoriasis erfolgte die frühe Nutzenbewertung für zwei Subgruppen, für die jeweils eine unterschiedliche zVT festgelegt wurde.

Als Patientenpopulation A wurden dabei erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis definiert, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Für diese Gruppe wurden Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat, Phototherapie oder Secukinumab als zVT herangezogen. Für diese Patientenpopulation kam der G-BA zu dem Beschluss, dass ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT Fumarsäureester vorliegt. Zu den tragenden Gründen zählte eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT hinsichtlich aller untersuchten Morbiditätsendpunkte sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.




Als Patientenpopulation B wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis definiert, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und UVA-Bestrahlung) nur unzureichend angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder bei denen Kontraindikationen gegen diese Therapien bestehen. Für diese Gruppe wurden Adalimumab, Infliximab, Secukinumab oder Ustekinumab als zVT herangezogen. Für diese Patientenpopulation kam der G-BA zu dem Beschluss, dass ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der zVT Ustekinumab vorliegt. Zu den tragenden Gründen zählte eine gegenüber der zVT nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens hinsichtlich einiger Endpunkte in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (G-BA, 2017).

Für die Indikation Psoriasis-Arthritis wurde der Zusatznutzen getrennt für drei Subgruppen von erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis bewertet, für die sich die zVT jeweils unterscheidet.

Als Patientengruppe a) wurden Patienten eingestuft, für die eine andere klassische DMARD-Therapie außer Methotrexat infrage kommt. Als zVT für diese Patientengruppe wurde Leflunomid festgelegt. Für diese Patientengruppe stellte der G-BA fest, dass ein **Zusatznutzen nicht belegt** ist, da der pU keine entsprechenden Daten vorgelegt hat.

Als Patientengruppe b) wurden Patienten eingestuft, die zuvor noch keine Behandlung mit Biologika erhalten hatten, aber für die diese Therapie angezeigt ist. Als zVT für diese Patientengruppe wurde ein TNF α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab), ggf. in Kombination mit Methotrexat festgelegt. Für diese Patientengruppe konstatierte der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der zVT Adalimumab. Zu den tragenden Gründen gehörte eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens hinsichtlich einiger Endpunkte in den Kategorien Morbidität.

Als Patientengruppe c) wurden Patienten eingestuft, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit Biologika angesprochen hatten oder diese nicht vertragen haben. Als zVT für diese Patientengruppe wurde der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat festgelegt. Laut G-BA-Beschluss ist ein **Zusatznutzen** von Ixekizumab für diese Patientengruppe **nicht belegt**, da der pU keine entsprechenden Daten vorlegt hat (G-BA, 2018).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiterer IL-17A-Antagonist mit therapeutischen Vorteilen	 Plaque-Psoriasis: Hinweis auf beträchtlichen bzw. geringen ZN in zwei Subgruppen. Psoriasis-Arthritis: Anhaltspunkt für geringen ZN in einer von drei Subgruppen	 teils teurer, teils günstiger als zVT

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Mittel der Reserve	–	Nothing new	Analogpräparat

Kosten

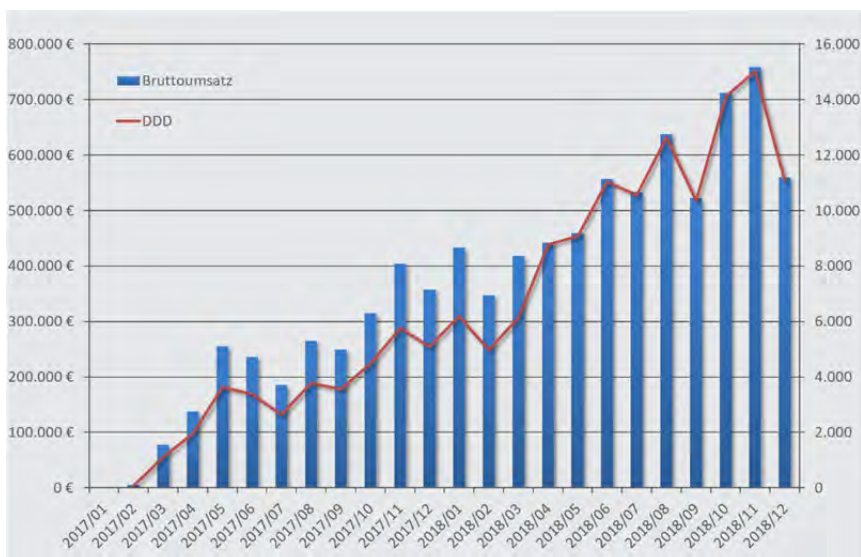
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Ixekizumab	80 mg alle 4 Wochen	13	18.094,83 €
zVT für Patientenpopulation A: Systemische Therapie notwendig			
Fumarsäureester	120 — 720 mg 1 — 3x tgl.	365	1.068,96 € — 6.413,74 €
Ciclosporin	2,5 — 5 mg/kg KG 2x tgl.	365	2.344,98 € — 4.958,89 €
Methotrexat	7,5 — 30 mg 1x wöch.	52	50,44 € — 1.452,58 €
Balneo-PUVA: Methoxalen + UV-A Photosoletherapie	3 — 4x wöch. patientenindividuell	patientenindividuell	patientenindividuell
Orale PUVA: Methoxalen + UV-A NB-UV-B	patientenindividuell patientenindividuell	patientenindividuell	patientenindividuell
zVT für Patientenpopulation B: Systemische Therapie mit Ciclosporin, MTX od. PUVA unzureichend wirksam bzw. vorliegen von Kontraindikationen oder Auftreten von UAW unter dieser Therapie			
Adalimumab	40 mg alle 2 Wochen	26	12.153,79 € — 23.073,05 €
Infliximab	5 mg/kg KG alle 8 Wochen	6,5	14.585,79 € — 18.979,12 €
Ustekinumab	45 mg alle 12 Wochen	4,3	22.302,47 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

Versorgungsanalysen

Die DDD sowie der Bruttoumsatz von Ixekizumab steigen seit Februar 2017 kontinuierlich an und erreichen im November 2018 mit etwa 750.000 € und 15.000 DDD den höchsten Wert. Im Dezember 2018 fallen beide Zahlen auf etwa 550.000 € und 11.000 DDD. Erst seit April 2018 verlaufen die DDD und der Bruttoumsatz parallel.

Abbildung 4.15: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Ixekizumab nach Monaten (2017 – 2018)



Quellen

AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2018). Drug Safety Mail 2018-18. „Aus der UAW-Datenbank“: Induktion und/oder Demaskierung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen unter Secukinumab (Cosentyx®). <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2018-18.html>, letzter Zugriff: 15.04.2020.

atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2019) Wirkstoff: Ixekizumab. <https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?art=mono&nummer=ASCJ&ord=uaw>, letzter Zugriff: 15.04.2020.

Blauvelt A, Papp K, Gottlieb A, Jarell A, Reich K, Maari C, et al. (2019). A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial. *Br J Dermatol* 182(6): 1348-1358.

- EMA – European Medicines Agency (2016). EPAR (Public Assessment Report) Taltz. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/taltz>, letzter Zugriff: 15.04.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2020). Fachinformation Taltz® (Stand Juli 2019). https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/taltz-epar-product-information_en.pdf, letzter Zugriff: 15.04.2020.
- Fricke U, Hein L & Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg. Springer: 53–148.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixekizumab (Plaque-Psoriasis). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/279/>, letzter Zugriff: 15.04.2020.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/350/>, letzter Zugriff: 15.04.2020.
- Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M et al. (2016). Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med* 375(4): 345–356.
- Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, Van De Kerkhof P, Paul C, Menter A et al. (2015). Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): Results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* 386(9993): 541–551.
- Mease PJ, Van Der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL et al. (2017). Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: Results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis* 76(1): 79–87.
- Mease P, Smolen J, Behrens F, Nash P et al. (2020) A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis* 79(1): 123–131
- Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B et al. (2019). Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 80(4): 1029–1072.
- Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester GR et al. (2017). Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet* 389(10086): 2317–2327.
- Prescrire Int. (2018). Ixekizumab (Taltz) and plaque psoriasis. *Prescrire International* 27: 93–94.
- PZ Pharmazeutische Zeitung (2019). Ixekizumab |Taltz|51|2017|. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/ixekizumabtaltzr512017/>, letzter Zugriff: 15.04.2020.
- Reich K, Augustin M, Taçi D, Pinter A, Leutz A, Henneges C et al. (2019). A 24-week multicentre, randomized, open-label, parallel-group study comparing the efficacy and safety of ixekizumab vs. fumaric acid esters and methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis naïve to systemic treatment. *Br J Dermatol* 182(4): 869-879.
- Reich K, Pinter A, Lacour JP, Ferrandiz C, Micali G, French LE et al. (2017). Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. *Br J Dermatol* 177(4): 1014–1023.

4.16 Lonoctocog alfa

Handelsname: Afstyla®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Hämophilie A	CSL Behring
ATC-Code: B02BD35	Markteinführung: Februar 2017
Darreichungsform: Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	DDD: 1 TSD E P ▼

Bewertung

Lonoctocog alfa (Afstyla®) wurde im Januar 2017 von der Europäischen Kommission zentral für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A zugelassen. Der Wirkstoff ist ein weiterer rekombinanter Gerinnungsfaktor VIII, der durch Entfernung von Aminosäuren im Bereich der B-Domäne verkürzt wurde, wodurch ein einkettiges Protein entsteht.

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

Die Dosis und die Dosierungsintervalle richten sich nach dem Schweregrad des Faktor-VIII-Mangels, dem Ort und Ausmaß der Blutung, dem klinischen Zustand und Alter des Patienten sowie weiteren patientenindividuellen Charakteristika im Hinblick auf die Pharmakokinetik. Die Fachinformation enthält eine detaillierte Anleitung, wie sich die notwendigen Dosen für die Bedarfsbehandlung berechnen lassen. Die übliche Dosierung für die Prophylaxe liegt bei 20 bis 50 I.E./kg KG zwei bis dreimal wöchentlich, bei Kindern unter zwölf Jahren bei 30 bis 50 I.E./kg KG mit identischen Dosierungsintervallen. Eine individuelle Anpassung der Dosis und Dosierungsintervalle ist jeweils erforderlich. Das Präparat muss im Kühlschrank zwischen 2 °C und 8 °C gelagert werden und darf nicht eingefroren werden (EMA, 2019).

Die Zulassung beruht auf zwei pivotalen, unkontrollierten, offenen, multizentrischen Phase-I/III bzw. Phase-III-Studien: „Study 1001“ mit Patienten ab zwölf Jahren sowie „Study 3002“ mit Patienten unter zwölf Jahren. Bei den ausschließlich männlichen Teilnehmern in beiden Studien lag eine schwere Hämophilie A mit einer Rest-Faktor-VIII-Aktivität unter 1 % vor. Sie waren außerdem bereits mit anderen Faktor-VIII-Präparaten vorbehandelt und es waren keine Inhibitoren nachweisbar. In beiden Studien wurden die Patienten entweder einem Prophylaxe-Arm oder einem *on-demand*-Arm zugeteilt.

Die 174 Teilnehmer der „Study 1001“ waren zwischen zwölf und 65 Jahre alt und zuvor mehr als 150 Tage mit einem Faktor-VIII-Präparat behandelt worden. 146 Patienten wurden der prophylaktischen Behandlung und 27 einer *on-demand*-Behandlung zugeteilt. 13 der Patienten aus beiden Studienarmen nahmen außerdem an einer chirurgischen Substudie teil, dabei wurden 16 größere Operationen durchgeführt.

Im Prophylaxe-Arm lag die Dosierung von Lonoctocog alfa bei 20 bis 40 I.E/kg KG alle zwei Tage oder 20 bis 50 I.E/kg KG zwei bis dreimal pro Woche. Abweichende Dosierungen und Dosierungsintervalle waren ebenfalls möglich. Im *on-demand*-Arm sowie bei der Behandlung von Durchbruchblutungen richtete sich die Dosierung nach den Dosisempfehlungen der *World Federation of Hemophilia* (WFH), individuelle Anpassungen waren möglich. In der chirurgischen Substudie wurde die Dosierung an die Art der Operation sowie die klinischen Eigenschaften des jeweiligen Patienten angepasst. Die Behandlungsdauer lag im Durchschnitt bei 8,5 Monaten und umfasste im Median 64 Behandlungstage.

Im Prophylaxe-Arm lag der Median der annualisierten Rate für alle Blutungen bei 1,93, im arithmetischen Mittel bei 3,34. Insgesamt traten in der Studie 872 Blutungsepisoden auf, von denen 848 behandelt wurden. Davon wurde der Behandlungserfolg bei 783 als „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet. Bei 80,9 % der Blutungsepisoden reichte eine Injektion aus. In der chirurgischen Substudie wurde bei allen der 16 Operationen der Behandlungserfolg mit „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet (EMA, 2017a; Mahlangu et al., 2016).

Von den 84 Teilnehmern der „Study 3002“ waren 35 jünger als sechs Jahre, 49 waren zwischen sechs und zwölf Jahre alt. Sie waren zuvor mehr als 50 Tage mit einem Faktor-VIII-Präparat behandelt worden. Bei den Kindern unter sechs Jahren erhielten alle die prophylaktische Behandlung, bei den Kindern ab sechs Jahren wurden drei dem *on-demand*-Arm zugeordnet.

Im Prophylaxe-Arm lag die Dosierung von Lonoctocog alfa bei 15 bis 50 I.E/kg KG alle zwei Tage, abweichende Dosierungen und Dosierungsintervalle waren ebenfalls möglich. Im *on-demand*-Arm sowie bei der Behandlung von Durchbruchblutungen richtete sich die Dosierung nach den Dosisempfehlungen der *World Federation of Hemophilia* (WFH), individuelle Anpassungen waren möglich. Die Behandlungsdauer lag im Durchschnitt bei sechs Monaten und umfasste im Median 52 Behandlungstage für Kinder unter sechs Jahren bzw. 59 Behandlungstage für Kinder ab sechs Jahren.










Insgesamt traten in der Studie 389 Blutungsepisoden auf, von den 347 behandelt wurden. Davon wurde der Behandlungserfolg bei 334 als „ausgezeichnet“ oder

„gut“ bewertet. Bei 85,9 % der Blutungsepisoden reichte eine Injektion aus. Im Prophylaxe-Arm lag der Median der annualisierten Rate für alle Blutungen bei 3,69, im arithmetischen Mittel bei 5,22 (EMA, 2017a; Stasyshyn et al., 2017).

In den Zulassungsstudien traten bei insgesamt neun Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen auf, Inhibitor-Bildung wurde nicht beobachtet. Allerdings geht der europäische Zulassungsbericht davon aus, dass mit Lonoctocog alfa die gleichen unerwünschten Wirkungen auftreten können wie mit anderen Faktor-VIII-Präparaten. Dazu gehören neben Überempfindlichkeitsreaktionen und Inhibitor-Bildung auch Thromboembolien sowie die Entwicklung von nicht-inhibitorischen Antikörpern. Bisher wurden keine Studien mit zuvor unbehandelten Patienten durchgeführt (EMA, 2017a).

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

Für die frühe Nutzenbewertung wurden rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate als zVT herangezogen. Der G-BA kam im Juli 2017 zu dem Schluss, dass der **Zusatznutzen nicht belegt** ist. Tragende Gründe waren das Fehlen von direkten Vergleichsstudien mit der zVT, auch strebte der pU keinen indirekten Vergleich an. Damit fehlen relevante Daten für die Bewertung des Zusatznutzens (G-BA, 2017). Mit dieser Einschätzung folgte der G-BA dem Gutachten des IQWiG.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiteres rekombinantes Faktor-VIII-Präparat  	 ZN nicht belegt  	 teils teurerer, teils günstiger als zVT  

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Lonocotocog alfa			
Erwachsene	20 – 50 I.E./kg KG 2 – 3x wöch.	104 – 156	200.986,24 € – 732.164,16 €
12 – <18 Jahre	20 – 50 I.E./kg KG 2 – 3x wöch.	104 – 156	143.561,60 € – 559.890,24 €
6 – <12 Jahre	30 – 50 I.E./kg KG 2 – 3x wöch.	104 – 156	114.849,28 € – 301.479,36 €
<6 Jahre	30 – 50 I.E./kg KG 2 – 3x wöch.	104 – 156	57.424,64 € – 172.273,92 €
zVT			
Efmorocotocog alfa			
Erwachsene	25 – 65 I.E./kg KG alle 3 – 5 Tage	73 – 122	184.120,97 € – 786.367,47 €
12 – <18 Jahre	25 – 65 I.E./kg KG alle 3 – 5 Tage	73 – 122	143.205,20 € – 581.228,13 €
6 – <12 Jahre	25 – 65 I.E./kg KG alle 3 – 5 Tage	73 – 122	81.831,54 € – 307.709,01 €
<6 Jahre	25 – 65 I.E./kg KG alle 3 – 5 Tage	73 – 122	40.915,77 € – 136.759,56 €
Simocotocog alfa			
Erwachsene	20 – 40 I.E./kg KG alle 2 – 3 Tage	122 – 183	222.306,88 € – 666.920,63 €
12 – <18 Jahre	20 – 40 I.E./kg KG alle 2 – 3 Tage	122 – 183	158.790,63 € – 476.371,88 €
6 – <12 Jahre	20 – 40 I.E./kg KG alle 2 – 3 Tage	122 – 183	95.274,38 € – 285.823,13 €
<6 Jahre	20 – 40 I.E./kg KG alle 2 – 3 Tage	122 – 183	63.516,25 € – 142.911,56 €
Turocotocog alfa			
Erwachsene	20 – 50 I.E./kg KG jeden 2. Tag oder 3x wöch.	156 – 183	269.642,10 € – 654.845,10 €
12 – <18 Jahre	20 – 50 I.E./kg KG jeden 2. Tag oder 3x wöch.	156 – 183	192.601,50 € – 500.763,90 €
6 – <12 Jahre	25 – 60 I.E./kg KG jeden 2. Tag oder 3x wöch.	156 – 183	115.560,90 € – 271.123,65 €
<6 Jahre	25 – 60 I.E./kg KG jeden 2. Tag oder 3x wöch.	156 – 183	77.040,60 € – 154.081,20 €

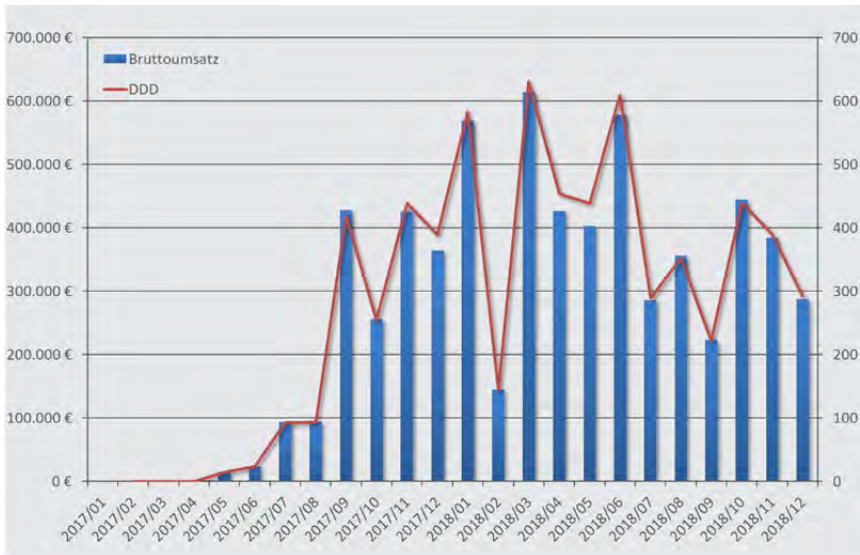
Morocotocog alfa			
Erwachsene	20 — 40 I.E./kg KG alle 2 — 3 Tage	122 — 183	246.443,05 € — 739.329,15 €
12 — <18 Jahre	20 — 40 I.E./kg KG alle 2 — 3 Tage	122 — 183	176.030,75 € — 528.092,25 €
6 — <12 Jahre	20 — 40 I.E./kg KG alle 2 — 3 Tage	122 — 183	105.618,45 € — 316.855,35 €
<6 Jahre	20 — 40 I.E./kg KG alle 2 — 3 Tage	122 — 183	70.412,30 € — 158.427,68 €
Octocog alfa			
Erwachsene	20 — 40 I.E./kg KG alle 2 — 3 Tage	104 — 156	237.718,21 € — 713.154,62 €
12 — <18 Jahre	20 — 40 I.E./kg KG alle 2 — 3 Tage	104 — 156	169.798,72 € — 509.396,16 €
6 — <12 Jahre	20 — 50 I.E./kg KG jeden 2. Tag oder 2 — 3x wöch.	104 — 183	101.879,23 € — 418.292,62 €
<6 Jahre	20 — 50 I.E./kg KG jeden 2. Tag oder 2 — 3x wöch.	104 — 183	67.919,49 € — 239.024,35 €
Humanplasmatischer Faktor VIII			
Erwachsene	20 — 40 I.E./kg KG alle 2 — 3 Tage	122 — 183	213.414,60 € — 640.243,80 €
12 — < 18 Jahre	20 — 40 I.E./kg KG alle 2 — 3 Tage	122 — 183	152.439,00 € — 457.317,00 €
6 — < 12 Jahre	20 — 40 I.E./kg KG alle 2 — 3 Tage	122 — 183	91.463,40 € — 274.390,20 €
< 6 Jahre	20 — 40 I.E./kg KG alle 2 — 3 Tage	122 — 183	60.975,60 € — 137.195,10 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

Versorgungsanalysen

Seit der Markteinführung im Mai 2017 steigen die Verordnungszahlen zunächst nahezu kontinuierlich an. Im Februar 2018 gibt es einen deutlichen Verordnungseinbruch, danach steigen die Verordnungszahlen zunächst im März 2018 mit 631 DDD und einem Bruttoumsatz von rund 614.000 € auf das Maximum im betrachteten Zeitraum, das im Juni 2018 annähernd nochmals erreicht wird. Danach schwanken die Zahlen stark und nehmen tendenziell ab. Im betrachteten Zeitraum bewegen sich DDD und Bruttoumsätze nahezu parallel. Die frühe Nutzenbewertung durch den G-BA im Juli 2017, bei der kein Zusatznutzen anerkannt wurde, spiegeln sich in den Verordnungszahlen nicht wider.

Abbildung 4.16: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Loonocog alfa nach Monaten (2017 – 2018)



Quellen

EMA – European Medicines Agency (2017a). EPAR (Public Assessment Report) Afstyla. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/afstyla>, letzter Zugriff: 25.05.2020.

EMA – European Medicines Agency (2017b). Factor VIII. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/factor-viii>, letzter Zugriff: 25.05.2020.

EMA – European Medicines Agency (2019). Fachinformation Afstyla Stand der Information Mai: 2019.

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

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Loonocog alfa. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/277/>, letzter Zugriff: 25.05.2020.

Mahlangu J, Kuliczkowski K, Karim F A, Stasyshyn O, Kosinova M V, Lepatan L M (2016). Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. Blood 128(5): 630–637.

PZ – Pharmazeutische Zeitung (2019). Loonocog alfa | Afstyla | 16 | 2017. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/loonocog-alfaafstyla162017/>, letzter Zugriff: 25.05.2020.

Stasyshyn O, Djambas Khayat C, Iosava G, Ong J, Abdul Karim F, Fischer K (2017). Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial. Journal of Thrombosis and Haemostasis 15(4): 636–644.

4.17 Meningokokken-B-Impfstoff

Handelsname: Trumenba®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: aktive Immunisierung gegen Meningokokken B	Pfizer
ATC-Code: J07AH09	Markteinführung: Mai 2017
Darreichungsform: Injektionssuspension	DDD: 1 DE P 0,12 mg ▼

Bewertung

Trumenba® ist ein rekombinanter, adsorbierter, bivalenter Impfstoff gegen invasive Meningokokken-B(Men-B)-Erkrankungen, die durch die gramnegativen Bakterien *Neisseria meningitidis* der Gruppe B verursacht werden. Der Impfstoff wirkt über zwei rekombinant hergestellte Lipoproteine (Bivalent rLP2086). Dabei handelt es sich um Faktor H-bindende Proteine (*factor H-binding protein*, fHbp) der *Neisseria meningitidis* Unterfamilien A (das dem anderen Impfstoff gegen MenB, dem tetravalenten Bexsero®, fehlt) und B, die an Aluminiumphosphat adsorbiert werden. Beide Lipoproteine werden auf der Oberfläche von *Escherichia coli* Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt (RKI, 2014; DAKJ e.V., 2019).

Meningokokken werden durch Tröpfcheninfektion übertragen. N. meningitis, das eine hohe genetische Varianz besitzt, ist Bestandteil der normalen menschlichen Flora des Nasopharynx bei 10 % der Bevölkerung, die nur in Ausnahmefällen zu invasiver Meningokokken-B-Erkrankung führen. Eine solche Besiedlung kann bakterizide Antikörper hervorrufen und so vor der invasiven Erkrankung schützen, auch eine erneute Besiedlung mit dem gleichen molekulargenetischen Feintyp kann verhindert werden. Schädigungen der Schleimhäute erhöhen das Risiko einer invasiven Erkrankung, z. B. durch Rauchen. Außerdem sind Menschen mit Immundefekten, insbesondere Komplementdefekten oder Asplenie gefährdet (DAKJ, 2019). Knapp 70 % aller Meningokokken-Erkrankungen in Deutschland werden durch Gruppe B ausgelöst, gefolgt von den Gruppen Y und C. Die Symptome einer invasiven Meningokokken-B-Erkrankung äußern sich meist als Meningitis und/oder als Sepsis mit einer durchschnittlichen Letalität von 8 %. Der Tod kann innerhalb weniger Stunden eintreten. Wurde die Erkrankung überlebt, kommt es bei 10 % der Fälle zu Komplikationen wie Hörverlust, neurologischen Schäden oder Amputationen z. B. von Fingern, Zehen, aber auch Armen und Beinen. Die Inzidenz zeigt in Deutschland seit Jahren rückläufige Tendenzen. Das höchste Erkrankungsrisiko haben Säuglinge (mit einer Erkrankungsrate von 5/100.000), Kleinkinder sowie Jugendliche und junge Erwachsene. Insgesamt sind 2,7/1 Mio. Einwohner im Jahr betroffen (RKI, 2018 und 2020).

Trumenba® wurde im Mai 2017 von der Europäischen Kommission bei Kindern ab 10 Jahren zugelassen und liegt seit August desselben Jahres als Injektionssuspension oder Fertigspritze vor. Es wird intramuskulär vorzugsweise in den Deltamuskel des Oberarms injiziert (Fachinformation Trumenba®, 2018). In den Vereinigten Staaten wurde Trumenba® als erstes Mittel gegen invasive Meningokokken-B-Erkrankung als *breakthrough therapy designation* kategorisiert und entwickelt (FDA, 2018).

Trumenba® kann im Zwei- oder Drei-Dosen-Impfschema verabreicht werden. Die zweite Impfung erfolgt im Zwei-Dosen-Schema sechs Monate nach der ersten Impfung. Die drei Dosen werden verteilt auf Monat 0, 2 und 6. Bisher liegen für die Gleichwertigkeit des Zwei-Dosen-Impfschemas keine Nachweise vor. Notwendigkeit und der Zeitpunkt für Auffrischimpfungen sind noch nicht festgelegt. Bei fortbestehendem Risiko für eine invasive Men-B-Erkrankung sollte die Auffrischimpfung aber in Betracht gezogen werden.

Die Zulassung von Trumenba® (MenB-FHbP) beruht auf zwei herstellergesponserter Phase-III-Studien, in denen die Immunogenität der Vakzine *in vitro* mit einem Serum-Bakterizidie-Test (*human Serum Bactericidal Assay*, hSBA) unter Verwendung von humanem Komplement für Meningokokken der Serogruppe B gemessen wird (Ostergaard et al., 2017). Zur klinischen Wirksamkeit liegen keine Studien vor (a-t, 2017).




In der multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten, beobachterblinden Studie B1971009 an insgesamt 3.596 gesunden weiblichen und männlichen Kindern und Jugendlichen von 10 bis 18 Jahren erhielten die Prüfgruppen eine von drei Chargen (Gruppen 1, 2 und 3) von Trumenba® oder als Verumkontrolle Hepatitis A-Virus (HAV) und Kochsalzlösung in jeweils drei Dosierungen in Monat 0, 2 und 6. In der multizentrischen, 3:1 randomisierten, placebokontrollierten, beobachterblinden Studie B1971016 erhielten etwa 3.304 junge Erwachsene (gesunde Männer und Frauen) im Alter von 18 bis 25 Jahre entweder Trumenba® (n = 2.480) oder Kochsalzlösung (n = 824) in den Monaten 0, 2 und 6 (Ostergaard et al., 2017). Das Serum wurde jeweils etwa einen Monat nach der letzten Impfung entnommen.

„Die Wirksamkeit wurde durch einen mindestens vierfachen Anstieg der bakteriziden Antikörpertiter von vier Hauptstämmen der Serogruppe B gemessen.“ (Fricke et al., 2018, S. 87). Gegen die vier wichtigsten Stämme zeigten bei der aktiv kontrollierten Studie 84 % die festgelegten Titer, gegen HAV und Kochsalzlösung waren es 3 %. Die placebokontrollierte Studie ergab für den Impfstoff 85 % der geforderten Titer vs. 8 % bei der Placebogruppe. Weiter wurden zehn sekundäre Stäm-

me ausgewertet, sodass gegen 77 % der europäischen MenB-Stämme eine Immunantwort gefunden werden konnte (Ostergaard et al., 2017).

Die STIKO empfiehlt seit August 2015 eine Meningokokken B-Impfung für Menschen, die ein erhöhtes Risiko für eine invasive MenB-Erkrankung haben. Dies können z. B. Menschen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz (Hypogammaglobulinämie, Asplenie u. a.) bzw. -suppression mit T- und/oder B-zellulärer Restfunktion sein. Eine Empfehlung als Standardimpfung wurde noch nicht ausgesprochen, da wichtige Daten, wie z. B. Impfeffektivität nach abgeschlossener Grundimmunisierung, die Charakterisierung der MenB-Stämme, die trotz Impfung eine invasive Erkrankung verursachen, sowie Daten zur Schutzdauer fehlen. Außerdem gilt die MenB-Krankheitslast in Deutschland als zu niedrig, um die Kosten und Risiken durch die Impfung hinzunehmen. Zur Persistenz der Immunisierung wurde weiterhin eine offene Folgestudie durchgeführt, in der vier Jahre nach der Impfung mit zwei oder drei Dosen MenB-Fhbp durch die einzelne Gabe von Trumenba® eine Auffrischung der Immunität gemessen wurde (Fachinformation Trumenba®, 2018). In Ländern mit höherer Inzidenz der invasiven Meningokokken-B-Erkrankung wird die Impfung oder ihre Auffrischung bei epidemischem Auftreten für sinnvoll gehalten (z. B. CDC, 2019).

Um einen Herdenschutz zu erreichen, müsste eine Neubesiedelung durch die virulenten Stämme von MenB verhindert werden, bislang gibt es aber keinen Nachweis dafür. Die Geimpften sind weiterhin Träger von N. meningitis (Soeters et al., 2017).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>weitere Therapieoption</p>	 <p>keine NBW durch G-BA vorgesehen, STIKO-Empfehlung für Risikogruppen, anderer Bereich der Antigen-Zusammensetzung</p>	 <p>2-Dosen-Impfschema (wie von Bexsero®) bei Trumenba® nicht ausreichend etabliert, 3-Dosen-Impfschema daher teurer als das etablierte 2-Dosen-Impfschema von Bexsero®</p>

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	...der größere Erprobungsgrad [spricht] derzeit für Bexsero®	–	–	–

Kosten

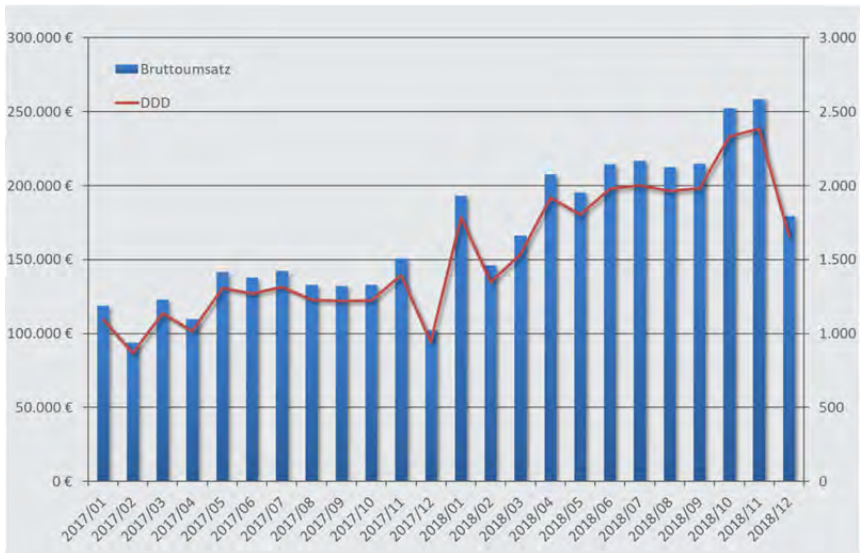
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Jahrestherapiekosten
zu bewertender Impfstoff		
Trumenba®	2 (3) Dosen innerhalb 1 Jahres	216,80 € (325,20 €)
weiterer Impfstoff		
Bexsero®		
Säuglinge Alter 2 – 3 Monate	3 Dosen innerhalb 1 Jahres	325,20 €
ab 4 Monaten	2 Dosen innerhalb 1 Jahres	216,80 €

* Preise gemäß Empfehlungen für die Impfhäufigkeit, je nach KV-Regelung Abrechnung über Sprechstundenbedarf (Zehnerpackung) möglich, Stand Lauer 01.01.2020.

Versorgungsanalysen

Die Impfungen mit Trumenba® erreichen nach rund 1.000 DDD Anfang 2017 mit Umsätzen von ca. 120.000 € im November 2017 150.000 €. Die Verordnungen steigen dann bis zum Ende 2018 weiter auf ca. 2.400 DDD monatlich, mit Einbrüchen jeweils im Dezember in jedem Jahr. Der höchste Bruttoumsatz stellt sich mit annähernd 260.000 € im November 2018 dar. Der regelmäßige Anstieg aller Meningokokken-Infektionen im ersten Quartal (2018: 40 % aller gemeldeten Meningokokken-Infektionen (RKI, 2019)) lässt sich aus den verordneten DDD nicht eindeutig ableiten.

Abbildung 4.17: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Meningokokken-B-Impfstoff nach Monaten (2017 – 2018)



Quellen

a-t – arznei-telegramm (2017). Neu auf dem Markt: Meningokokken-B-Vakzine Trumenba. a-t 48: 89-91.

CDC – Centers for Disease Control and Prevention (2019). Vaccine Information Statements (VISs). Meningococcal B VIS. Stand der Information: August 2019. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/mening-serogroup.pdf>, letzter Zugriff: 14.06.2020.

DAKJ – Deutsche Akademie für Kinder und Jugendmedizin e.V. (2019). Impfprophylaxe invasiver Erkrankungen mit Meningokokken der Serogruppe B. Stellungnahme der Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen. Aktualisierung vom 24. Januar 2019. Monatsschr Kinderheilkd 167 (8):711-720.

Fachinformation Trumenba® (2018). Fachinformation Trumenba® Injektionssuspension in einer Fertigspritze. Stand der Information November 2018.

FDA – US Food and Drug Administration (2018). Trumenba (Serogroup B Meningococcal Vaccine) Questions and Answers. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/trumenba-serogroup-b-meningococcal-vaccine-questions-and-answers>, letzter Zugriff: 14.06.2020.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2020. Berlin, Heidelberg: Springer. 53-148.

Lauer-Fischer (2020). WebApo. Trumenba®. Preise und Packungsgrößen. <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 01.01.2020.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2018). STIKO: Meningokokken-B-Impfung wird kein Standard. www.pharmazeutische-zeitung.de/2018-01/stiko-meningokokken-b-impfung-wird-kein-standard/, letzter Zugriff: 14.06.2020.

RKI – Robert Koch-Institut (2018). Epidemiologisches Bulletin. 1 (3): 35-44.

RKI – Robert Koch-Institut (2019). Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018. Berlin, im Eigenverlag. <https://www.rki.de/jahrbuch>, letzter Zugriff: 20.01.2020.

RKI – Robert Koch-Institut (2020). SurvStat@RKI 2.0. Abfrage Meningokokken, invasive Erkrankung. NEI / Serogruppe B nach Altersgruppierung und Meldejahr. <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>, letzter Zugriff: 20.01.2020.

Shirley M, Taha MK (2018). MenB-FHbp Meningococcal Group B Vaccine (Trumenba®). A Review in Active Immunization in Individuals Aged ≥10 Years. *Drugs* 78:257-268.

Soeters HM, Whaley M, Alexander-Scott N, Kanadanian KV, Mac Neil JR, Martin SW et al. (2017). Meningococcal Carriage Evaluation in Response to a Serogroup B Meningococcal Disease Outbreak and Mass Vaccination Campaign at a College-Rhode Island, 2015-2016. *Clin Infect Dis* 64(8):1115-1122.

4.18 Midostaurin

Handelsname: Rydapt®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Akute myeloische Leukämie, systemische Mastozytose	Novartis
ATC-Code: L01XE39	Markteinführung: Oktober 2017
Darreichungsform: Weichkapseln	DDD: 0,15 g O, ▼

Bewertung

Midostaurin hemmt mehrere Rezeptor-Tyrosinkinasen, darunter FLT3 (*Fms-like tyrosine kinase 3*) und KIT. Die Kinase FLT3 spielt eine wichtige Rolle bei der Bildung von Blutzellen. Normalerweise findet sie sich auf hämatopoetischen Stammzellen und verschwindet im Laufe der Zelldifferenzierung. Durch Mutationen im FLT3-Gen bleibt FLT3 jedoch dauerhaft bestehen und führt zur Proliferation und zum Überleben leukämischer Blasten. Die Kinase KIT wird vor allem von Mastzellen, hämatopoetischen Stammzellen, Keimzellen, Melanozyten und den Cajal-Zellen im Gastrointestinaltrakt exprimiert. Normalerweise wird sie nur durch ihren Liganden, den Stammzellfaktor, aktiviert. Durch Mutationen im KIT-Gen entsteht allerdings eine dauerhaft aktive KIT. Solche Mutationen werden als entscheidender Faktor für die Entstehung und Progression der systemischen Mastozytose betrachtet (CHMP, 2017). Zusätzlich hemmt Midostaurin noch weitere Rezeptor-Tyrosinkinasen wie PDGFR2 (*Platelet-Derived Growth Factor Receptor 2*) und VEGFR2 (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2*) sowie die Proteinkinase C. Midostaurin unterbindet somit die Signalfunktion der zugehörigen Wachstumsfaktoren, was zu einem Wachstumsstillstand der betreffenden Zellen führt (Fachinformation Rydapt®, 2018).

Midostaurin wurde im September 2017 nach einem positiven Votum des CHMP zentral durch die EC zugelassen. Das Arzneimittel ist zum einen indiziert bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen. Dabei erfolgt zur Induktion die Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin, zur Konsolidierung die Kombination mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin und zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission eine Midostaurin-Monotherapie. Zum anderen ist Midostaurin als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) indiziert. Die Markteinführung erfolgte im Oktober 2017 unter dem Namen Rydapt® in Form einer Weichkapsel mit 25 mg Midostaurin. Für die beiden Anwendungsgebiete gelten unterschiedliche Dosierungsempfehlungen.

Bei AML beträgt die Dosis zweimal täglich 50 mg. Zur Induktions- und Konsolidierungstherapie wird Midostaurin an den Tagen 8 bis 21 der Chemotherapiezyklen eingenommen. Patienten in kompletter Remission erhalten es jeden Tag, bis entweder ein Rezidiv eintritt oder die maximale Dauer von zwölf Zyklen à 28 Tage erreicht ist. Für die zugelassenen Formen der systemischen Mastozytose (ASM, SM-AHN und MCL) beträgt die empfohlene Anfangsdosis zweimal täglich 100 mg. Die Therapie erfolgt so lange, wie ein klinischer Nutzen erkennbar ist oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt. Die Weichkapseln sollten in einem Abstand von ungefähr zwölf Stunden mit Nahrung eingenommen werden (Fachinformation Rydapt®, 2018).

Midostaurin wurde auf Basis der pivotalen RATIFY-Studie bei AML zugelassen. Die multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie (Sponsoren: National Cancer Institute und Novartis, NCT00651261) schloss 717 Patienten mit neu diagnostizierter AML mit FTL3-Mutation ein. Davon wurden 360 Patienten in den Midostaurin-Arm randomisiert und 357 in den Placebo-Arm, wobei fünf Patienten keine erste Dosis Midostaurin erhielten und drei Patienten keine erste Dosis Placebo. Auffällig ist, dass in der Placebogruppe mehr Frauen waren als in der Midostaurin-Gruppe (59,4 % versus 51,7 %, $p = 0,04$). Die Teilnehmer erhielten die Studienmedikation zusätzlich zu einer Standard-Chemotherapie. Während der Induktionsphase bestand die Therapie aus Daunorubicin (60 mg/m^2 KOF an den Tagen 1 bis 3) und Cytarabin (200 mg/m^2 KOF an den Tagen 1 bis 7) plus Midostaurin oder Placebo in einer Dosierung von zweimal täglich 50 mg an den Tagen 8 bis 21. An diesen 21-tägigen Zyklus konnte ein zweiter, identischer Zyklus angeschlossen werden. Patienten in kompletter Remission erhielten eine Konsolidierungstherapie, welche aus vier 28-Tage-Zyklen bestand. Dabei wurde ein Hochdosis-Cytarabin-Schema (3 g/m^2 KOF im Abstand von zwölf Stunden an den Tagen 1, 3 und 5) verwendet. Die Studienmedikation wurde analog zur Induktionsphase jeweils an den Tagen 8 bis 21 verabreicht. Für Patienten, die bis zum Abschluss der Konsolidierungsphase in Remission blieben, begann eine Erhaltungsphase, in der sie über zwölf 28-Tage-Zyklen hinweg zweimal täglich Midostaurin oder Placebo erhielten. Zu einer möglichen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) gab es keine Vorgaben. Ob diese durchgeführt wurde, lag im Ermessen des Arztes.

Primärer Endpunkt der RATIFY-Studie war das Gesamtüberleben, welches unter Midostaurin 74,7 Monate (95 % KI [31,5; nicht bestimmbar]) betrug und unter Placebo 25,6 Monate (95 % KI [18,6; 42,9], $p = 0,009$). Das Sterberisiko war dementsprechend unter Midostaurin um 22 % geringer (HR = 0,78; 95 % KI [0,63; 0,96], $p = 0,009$). Für Frauen ergab sich jedoch gemäß Subgruppenanalyse kein Unterschied beim Gesamtüberleben (HR = 1,00; 95 % KI [0,75; 1,33], $p = 0,99$). Zudem

wurde die 4-Jahres-Überlebensrate ermittelt, welche jedoch kein vordefinierter Endpunkt war. Sie betrug 51,4 % (95 % KI [0,46; 0,56]) in der Midostaurin-Gruppe und 44,3 % (95 % KI [0,39; 0,50]) in der Placebogruppe. Die im Dossier zur Nutzenbewertung zusätzlich angegebene 5-Jahres-Überlebensrate war nahezu gleich. Als einer der sekundären Endpunkte wurde das krankheitsfreie Überleben untersucht. Dieses war definiert als die Zeit von einer kompletten Remission, welche innerhalb von 60 Tagen nach Randomisierung eingetreten sein musste, bis zum Rückfall oder Tod jeglicher Ursache. Da nach dem Erreichen einer kompletten Remission keine erneute Randomisierung der Patienten für die Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie erfolgte, ist dieser Endpunkt nur bedingt aussagekräftig. Das mittlere krankheitsfreie Überleben betrug 26,7 Monate (95 % KI [19,4; nicht bestimmbar]) im Midostaurin-Arm und 15,5 Monate (95 % KI [11,3; 23,5], $p = 0,01$) im Placebo-Arm. Ein weiterer sekundärer Endpunkt war die Rate kompletter Remissionen innerhalb von 60 Tagen nach Randomisierung. Der gefundene Unterschied zwischen Midostaurin und Placebo war nicht signifikant (59 % versus 54 %, $p = 0,15$). Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erfasst.

Die häufigsten schwerwiegenden UAE (Grad ≥ 3) von Midostaurin bei AML waren gemäß RATIFY-Studie Thrombozytopenien (97 %), Neutropenien (95 %), Anämien (93 %) und fieberhafte Neutropenien (82 %). Im Vergleich zum Placebo-Arm traten Anämien (93 % versus 88 %, $p = 0,03$) und Hautausschläge oder -abschuppungen (14 % versus 8 %, $p = 0,008$) unter Midostaurin häufiger auf. Übelkeit (6 % versus 10 %, $p = 0,05$) wurde hingegen im Midostaurin-Arm seltener berichtet. Im Dossier zur Nutzenbewertung findet sich zudem ein Unterschied bezüglich der Hilfsmittel-assoziierten Infektionen, welche unter Midostaurin häufiger auftraten. Allerdings basierten diese Angaben auf dem Datenschnitt vom 1. April 2015, als die Studie noch nicht abgeschlossen war. In der Publikation der abgeschlossenen RATIFY-Studie ist allgemein der Punkt Infektionen aufgeführt, für welchen kein signifikanter Unterschied vorliegt (Stone et al., 2017; Novartis Pharma GmbH, 2017).

Aktuell wird Midostaurin in einer placebokontrollierten Studie an AML-Patienten ohne FLT3-Mutation untersucht (NCT03512197, Sponsor: Novartis). Die Datenerhebung für den primären Endpunkt sollte planmäßig im Oktober 2019 abgeschlossen sein, das Ende der Studie ist jedoch erst für 2026 vorgesehen (ClinicalTrials.gov, 2020a). Des Weiteren läuft eine Vergleichsstudie gegen Gilteritinib, das seit Oktober 2019 für Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation zugelassen ist (NCT04027309, Sponsor: Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland). Anwendungsgebiete sind dabei neu diagnostizierte AML und myelodysplastische Syndrome. Die Daten bezüglich des primären Endpunkts sollen bis Mai 2023 erhoben werden. Der Abschluss der Studie ist erst für 2032 geplant (ClinicalTrials.gov, 2020b).

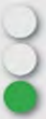


Für die Mastozytose-Formen ASM, SM-AHN und MCL war die pivotale Zulassungsstudie die multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Studie CPKC412D2201 (Sponsor: Novartis, NCT00782067), an der insgesamt 116 Patienten teilnahmen. Bei der primären Wirksamkeitsanalyse wurden 89 Patienten eingeschlossen, davon 16 mit ASM, 57 mit SM-AHN und 16 mit MCL. Voraussetzung für den Einschluss in diese Analyse war das Vorhandensein messbarer *C-findings*, die im Zusammenhang mit der Mastozytose stehen mussten. Dazu zählten Zytopenien, Leberfunktionsstörungen, Hypoalbuminämie und Gewichtsabnahme. Die Studienteilnehmer erhielten Midostaurin in einer Dosierung von zweimal täglich 100 mg in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen bis zum Fortschreiten der Erkrankung, Auftreten nicht akzeptabler UAE, Widerruf der Einwilligung oder Tod. Eine gleichzeitige antineoplastische Therapie war nicht erlaubt. Primärer Endpunkt war die Gesamtansprechrage, wobei das beste Ansprechen, das innerhalb der ersten sechs 28-Tage-Zyklen erreicht wurde, Berücksichtigung fand. Dieses konnte entweder ein gutes Ansprechen sein (vollständiger Rückgang mindestens eines *C-findings*) oder ein teilweises Ansprechen (über 20 % Verbesserung bei mindestens einem *C-finding*). Als Nullhypothese galt, dass die Gesamtansprechrage nicht höher als 30 % sein wird. Gemäß primärer Wirksamkeitsanalyse ergab sich eine Gesamtansprechrage von 60 % (95 % KI [0,49; 0,70], $p < 0,001$). Für die Patientengruppe mit aggressiver systemischer Mastozytose lag sie bei 75 % (95 % KI [0,48; 0,93]), für jene mit SM-AHN bei 58 % (95 % KI [0,44; 0,71]) und für die Mastzelleukämie-Patienten bei 50 % (95 % KI [0,25; 0,75]). Als einer der sekundären Endpunkte war das mittlere Gesamtüberleben festgelegt. Bezogen auf die Population der primären Wirksamkeitsanalyse mit 89 Patienten lag dieses bei 28,7 Monaten (95 % KI [18,1; nicht bestimmbar]). Für die Patientengruppe mit aggressiver systemischer Mastozytose war das mittlere Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Datenschnitts nach 52 Monaten noch nicht erreicht, für jene mit SM-AHN lag es bei 20,7 Monaten (95 % KI [16,0; 44,4]) und für die Mastzelleukämie-Patienten bei 9,4 Monaten (95 % KI [7,5; nicht erreicht]). In der *Intention-To-Treat*-Population mit 116 Patienten ergab sich ein mittleres Gesamtüberleben von 33,9 Monaten (95 % KI [20,3; 45,5]) (Gotlib et al., 2016).

Ergänzend wurden für die Zulassung bei ASM, SM-AHN und MCL die Daten der Studie CPKC412A2213 (Sponsor: Jason Robert Gotlib, NCT00233454) herangezogen. Die multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Studie untersuchte Midostaurin an 26 Patienten. Sie erhielten zweimal täglich 100 mg Midostaurin in maximal zwölf kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen bis zur Progression oder intolerablen UAE. Sofern bis zum Ende des zweiten Zyklus kein gutes oder teilweises Ansprechen erfolgte, wurde die Behandlung mit Midostaurin abgebrochen. Die Ansprechrage lag mit 69 % in einer vergleichbaren Größenordnung wie bei der Hauptstudie. Das mittlere Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Datenschnitts betrug 40,0 Monate (95 % KI [27,3; 52,7]) (DeAngelo et al., 2018).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Hauptstudie mittels des SF-12-Fragebogens erfasst. Zwar zeigten sich Verbesserungen im Vergleich zum Ausgangszustand, allerdings lag die Rücklaufquote während der Therapie bei unter 70 %, sodass keine zuverlässigen Aussagen ableitbar sind (G-BA, 2018a).

Die häufigsten schwerwiegenden UAE (Grad ≥ 3) waren in den beiden zulassungsrelevanten Mastozytose-Studien Anämien (41 % bzw. 12 %), Thrombozytopenien (29 % bzw. 8 %), Neutropenien (24 % bzw. 8 %), Fatigue (9 % bzw. 8 %) sowie Erhöhung der Lipase (keine Angabe bzw. 15 %) und der alkalischen Phosphatase (keine Angabe bzw. 8 %) (Gotlib et al., 2016; DeAngelo et al., 2018).

Da es sich um ein *Orphan*-Arzneimittel handelt, gilt der Zusatznutzen von Midostaurin durch die Zulassung automatisch als belegt. Für die Indikation **AML** erkannte der G-BA auf Basis des Datenschnitts der RATIFY-Studie vom 1. April 2015 einen **beträchtlichen Zusatznutzen** an. Dieser zeigte ein verlängertes Gesamtüberleben und eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zu Placebo. Das ergänzend herangezogene krankheitsfreie Überleben war unter Midostaurin ebenfalls länger. Für die spezifischen UAE (Grad 3-4) exfoliative Dermatitis und Hilfsmittel-assoziierte Infektionen ergab sich gemäß Datenschnitt ein Nachteil für Midostaurin gegenüber Placebo, jedoch wurden diese als kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Bei den Indikationen **ASM, SM-AHN und MCL** attestierte der G-BA einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**. Zur Bewertung wurden Datenschnitte der damals noch laufenden zulassungsbegründenden Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 betrachtet. Vergleichende Aussagen zu den Therapieeffekten von Midostaurin konnten durch das einarmige Studiendesign nicht getroffen werden. Die klinische Relevanz der Ergebnisse zur Morbidität blieb unklar. Grund dafür waren unter anderem eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse und fehlende Daten (G-BA, 2018a; G-BA, 2018b).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 erster zugelassener Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor bei neu diagnostizierter AML mit FLT3-Mutation	 verlängertes Gesamtüberleben bei männlichen AML-Patienten mit FLT-3-Mutation im Vergleich zu Placebo	 kein Kostenvergleich, da <i>Orphan</i> -Arzneimittel

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescribe	PZ
A	–	–	Offers an advantage (AML), possibly helpful (systemische Mastozytose)	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Midostaurin			
AML			
a) Induktionstherapie	2x tgl. 50 mg	14 – 28	7.995,74 € – 15.991,48 €
+ Cytarabin	200 mg/m ² KOF	7 – 14	307,51 € – 615,02 €
+ Daunorubicin	60 mg/m ² KOF	3 – 6	628,38 € – 1.256,76 €
b) Konsolidierungstherapie	2x tgl. 50 mg	56	31.982,96 €
+ Cytarabin	3 g/m ² KOF	12	921,48 €
c) Erhaltungstherapie	2x tgl. 50 mg	1. Jahr: 194 – 218	1. Jahr: 124.505,09 €
		2. Jahr: 118 – 142	2. Jahr: 81.099,65 €
systemische Mastozytose	2x tgl. 100 mg	365	416.920,73 €

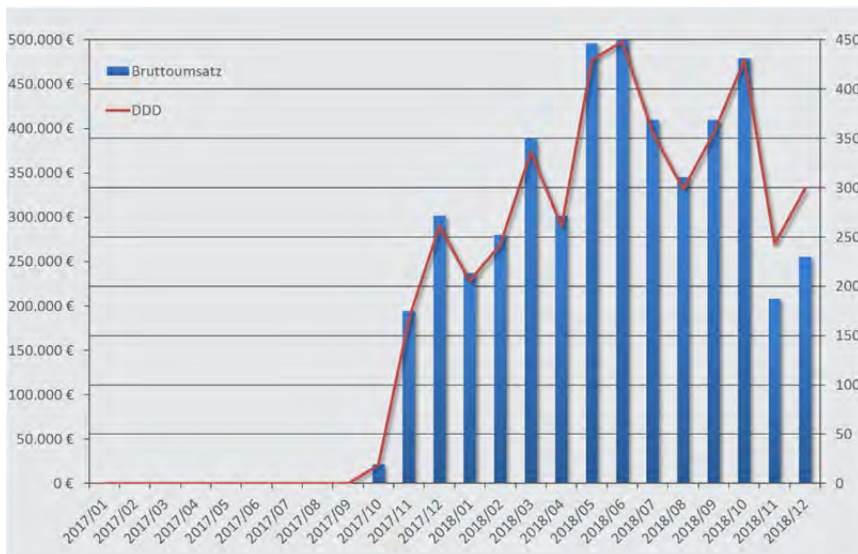
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

*Berechnung ohne Berücksichtigung liposomaler Darreichungsformen für Cytarabin und Daunorubicin. Diese können die Therapie erheblich verteuern.

Versorgungsanalysen

Die Umsatzzahlen für Midostaurin schwanken im betrachteten Zeitraum stark. Dazu können mehrere Faktoren beitragen, wie die zyklische Gabe, die geringe Anzahl verordneter Tagesdosen und die geringe Anzahl an Versicherten, die diese Medikation erhielten (siehe Langversion). Nach der Nutzenbewertung im April 2018 war der Umsatz in den beiden darauffolgenden Monaten deutlich höher mit einem Maximum von rund 518.000 €, nahm danach jedoch wieder ab. Deutlich erkennbar ist die Vereinbarung eines Erstattungsbetrages im November 2018. Dies führte zu einer Senkung des Apothekenverkaufspreises um rund 26 % (Lauer-Fischer, 2020).

Abbildung 4.18: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Midostaurin nach Monaten (2017 – 2018)



Quellen

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2017). Assessment report Rydapt. International non-proprietary name: midostaurin. https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/rydapt-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 27.02.2020.

ClinicalTrials.gov (2020a). A Global Study of the Efficacy and Safety of Midostaurin + Chemotherapy in Newly Diagnosed Patients With FLT3 Mutation Negative (FLT3-MN) Acute Myeloid Leukemia (AML). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03512197>, letzter Zugriff: 06.04.2020.

ClinicalTrials.gov (2020b). A Study of Gilteritinib Versus Midostaurin in Combination With Induction and Consolidation Therapy Followed by One-year Maintenance in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndromes With Excess Blasts-2 With FLT3 Mutations Eligible for Intensive Chemotherapy (HOVON 156 AML). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04027309>, letzter Zugriff: 06.04.2020.

DeAngelo DJ, George TI, Linder A, Langford C, Perkins C, Ma J et al. (2018). Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia*. 32(2): 470–478.

Fachinformation Rydapt® (2018). Fachinformation Rydapt®, Stand der Information: April 2018. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 27.02.2020.

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

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018a). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Midostaurin (aggressive systemische Mastozytose). <https://www.g->

ba.de/downloads/40-268-4918/2018-04-05_AM-RL-XII_Midostaurin_ASM_D-319_TrG.pdf, letzter Zugriff: 27.02.2020.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018b). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Midostaurin (akute myeloische Leukämie). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4916/2018-04-05_AM-RL-XII_Midostaurin_AML_D-319_TrG.pdf, letzter Zugriff: 27.02.2020.

Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O et al. (2016). Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med.* 374(26): 2530–2541.

Lauer-Fischer (2020). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 12.03.2020.

Novartis Pharma GmbH (2017). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Midostaurin (Rydapt®). Modul 4A. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2150/2017-10-06_Modul4A_Midostaurin.pdf, letzter Zugriff: 30.03.2020.

Prescrire International (2019a). Midostaurin (RYDAPT®) for some types of acute myeloid leukaemia. *Prescrire International* 28(201): 40.

Prescrire International (2019b). Midostaurin (RYDAPT®) in mastocytosis. *Prescrire International* 28(201): 38–39.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2017). Arzneistoffe: Midostaurin |Rydapt®|86|2017. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/midostaurinrydapt862017/>, letzter Zugriff: 16.12.2019.

Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD et al. (2017). Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med.* 377(5): 454–464.

4.19 Nabilon

Handelsname: Canemes®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Chemotherapiebedingte Emesis und Nausea bei erwachsenen Krebspatienten, die auf andere Antiemetika nicht adäquat ansprechen	AOP Orphan Pharmaceuticals AG
ATC-Code: A04AD11	Markteinführung: Januar 2017
Darreichungsform: Kapseln	DDD: 3 mg/Tag

Bewertung

Nabilon ist ein vollsynthetisch hergestelltes „klassisches“ Cannabinoid mit leicht veränderter Molekülstruktur im Vergleich zu Delta-9-Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC).

Der Mechanismus der antiemetischen Wirkung der Cannabinoide ist nicht vollständig geklärt. Da die Blockade von CB1-Rezeptoren Erbrechen hervorruft, wird vermutet, dass sich im Brechzentrum des Gehirns (Area postrema) Cannabinoidrezeptoren befinden. In Tierstudien blockierten Cannabinoide auch Serotonin(5-HT₃)-Rezeptoren. Dies wird ebenfalls als möglicher Wirkmechanismus für die antiemetische Wirksamkeit vermutet (Smith et al., 2015; Plasse, 2004).

In Deutschland wurde Nabilon am 8. September 2015 vom BfArM bibliographisch zugelassen und kam am 1. Januar 2017 auf den Markt. Schon vor der nationalen Zulassung durch das BfArM waren Nabilon-Kapseln als Importware verkehrs- und verschreibungsfähig (vgl. Betäubungsmittelgesetz 1981; BMJV, 2019). Bei der bibliographischen Zulassung handelt sich um eine sogenannte „*well-established*“-Zulassung, d. h. der Wirkstoff ist ein bekannter Stoff, für den anstelle von pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Prüfungen allgemeine wissenschaftliche Literatur vorgelegt wurde. Diese Art der Zulassung ist möglich, wenn der Wirkstoff in der EU seit mindestens zehn Jahren medizinisch verwendet wurde und Wirkungen und Nebenwirkungen bekannt und aus dem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial ersichtlich sind (BfArM, 2018). Da Nabilon bereits in therapeutischen Dosen ein gewisses Suchtpotenzial aufweist, unterliegt es dem Betäubungsmittelgesetz.

Zugelassen ist Nabilon für die Indikation „Übelkeit und Erbrechen infolge einer Chemotherapie, wenn erwachsene Patienten auf andere antiemetische Behandlungen nicht adäquat ansprechen“. Bei Älteren und bei Patienten mit Herzerkrankungen müssen Nutzen und Risiken einer Anwendung besonders sorgfältig abgewogen werden, da das Mittel Tachykardie und orthostatische Hypotonie mit der Gefahr von Stürzen auslösen kann. Auch bei Patienten mit einer Nierenfunktions-

störung und bei Patienten mit einer Abhängigkeitserkrankung in der Vorgeschichte ist eine besonders sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich. Patienten mit einer psychischen Erkrankung sollten Nabilon nicht bekommen (Fachinformation Canemes®, 2019).

Die Behandlung mit Nabilon-Kapseln sollte am Abend vor der ersten Applikation des Chemotherapeutikums beginnen. Zur Vermeidung von zentralnervösen Nebenwirkungen wird eine langsame Dosistitration empfohlen, indem die Therapie mit der niedrigen Dosierung von 1 mg pro Einnahmezeitpunkt begonnen wird. Die zweite Einnahme erfolgt ein bis drei Stunden vor der ersten Anwendung der Chemotherapie. Die Erhaltungsdosis liegt normalerweise bei zweimal täglich 1 bis 2 mg. Bei Bedarf ist eine Steigerung auf maximal dreimal täglich 2 mg möglich. Die Behandlung kann über den vollständigen Chemotherapie-Zyklus fortgeführt werden, falls notwendig auch bis zu 48 Stunden darüber hinaus (Fachinformation Canemes®, 2019).




Für Nabilon liegen zwar mehr als zehn randomisierte Studien für die Indikation Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen vor, alle jedoch durchgeführt in den 1970 und 1980er Jahren, überwiegend im *crossover*-Design und mit damals gebräuchlichen Antiemetika als Vergleichsgruppe (Prochlorperazin, Metoclopramid, Chlorpromazin, Domperidon). Diese Studien weisen im damaligen Studiensetting auf eine überlegene Wirksamkeit von Nabilon im Vergleich zu Placebo und den damals üblichen Antiemetika hin, allerdings war der Unterschied nicht immer statistisch signifikant. Gleichzeitig war das Risiko für unerwünschte Wirkungen unter Nabilon erhöht und die Patienten brechen die Therapie aus diesem Grund häufiger ab als unter anderen Antiemetika (Garcia & Shamliyan, 2018; Smith et al., 2015; Whiting et al., 2015;).

Studien mit den heutigen antiemetischen Standardregimen zur Prävention und Behandlung von Chemotherapie-induziertem Erbrechen und Übelkeit als Kontrolle (5HT₃-Antagonisten/NK1-Rezeptorantagonisten/Dexamethason – abhängig vom emetogenen Potenzial der eingesetzten Chemotherapie) liegen nicht vor (Ware et al., 2008; a-t, 2017). Insgesamt entsprechen die Studien in der methodischen Durchführung und Berichterstattung nicht heutigen Qualitätsstandards. Die meisten Studien waren sehr klein (< 50 Patienten) und die Abbruchraten waren hoch. Als Endpunkte wurden die mittlere Reduktion emetischer Episoden in den ersten 24 Stunden, schweres Erbrechen und die Patientenpräferenz erhoben. Heutiger Standard bei der Endpunkterhebung ist dagegen *complete response*, d. h. kein Erbrechen und kein Gebrauch antiemetischer Notfallmedikation. Zudem unterscheiden sich die verwendeten Chemotherapie-Regime von der heutigen Praxis. Am entscheidendsten ist jedoch das vollständige Fehlen von randomisierten Stu-

dien für die zugelassene Indikation als *rescue medication* bei schlechter Emesiskontrolle mit heutigen Standardregimen. Mangels Daten lässt sich der therapeutische Stellenwert von Nabilon daher nicht beurteilen.

Die am häufigsten berichteten Störwirkungen sind Benommenheit, Schwindelgefühl, Mundtrockenheit, Euphorie oder Dysphorie und Blutdruckabfall. Durch orthostatische Hypotonie ist das Risiko für Stürze erhöht. Bei über 65-Jährigen und Patienten mit Herzerkrankungen darf Nabilon daher nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Über weitere psychiatrische Störeffekte wie Schlaf- und Konzentrationsstörungen sowie über Ataxie und Sehstörungen wird häufig berichtet, ferner auch über Depression, Halluzinationen und Psychose. Der Wirkstoff birgt zudem ein Abhängigkeitspotenzial und ein Interaktionspotential mit anderen psychoaktiven Wirkstoffen (atd, 2017).

Nabilon wird als *Rescue*-Antiemetikum in den Leitlinien verschiedener Krebsgesellschaften nicht vorrangig empfohlen (DKG, 2020; Hesketh et al., 2017).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <i>Rescue</i> -Antiemetikum, eigene pharmakologische Klasse	 ungenügende Datenlage, kein G-BA Beschluss	 höhere Kosten als Therapiealternativen

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A/C	Mittel der ferneren Reserve	–	–	Analogpräparat

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Tagestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel		
Nabilon	1 – 2 mg 2 – 3x tgl.	17,10 € – 102,60 €
Vergleichstherapie		
Cannabinoide		
Dronabinol Tropfen NRF 22.8	5 – 20 mg alle 2 Std., max. 6 Gaben	4,60 € – 46,00 €
Dronabinol Kapseln NRF 22.7	5 – 20 mg alle 2 Std., max. 6 Gaben	6,70 € – 80,40 €
Marinol®	5 mg/m ² KOF	
Neuroleptika und andere Dopamin-Rezeptor-Antagonisten		
Olanzapin*	5 – 10 mg 1x tgl.	0,47 € – 0,94 €
Haloperidol*	1 mg 1 – 3x tgl.	0,13 € – 0,38 €
MCP Metoclopramid	max. 10 mg 3x tgl.	0,47 €
Levomepromazin*	1 – 5 mg 3x tgl.	0,03 € – 0,12 €
Alizaprid	50 mg, 3x tgl.	2,94 €
Benzodiazepine		
Lorazepam*	1 – 2 mg 1x tgl.	0,29 € – 0,37 €
Alprazolam*	0,25 – 1 mg 1x tgl.	0,27 € – 0,35 €
H1-Blocker		
Dimenhydrinat	50 – 100 mg 3x tgl. p.o. 150 mg 1 – 2x tgl. rektal	0,40 € – 2,20 €

Tagestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020.

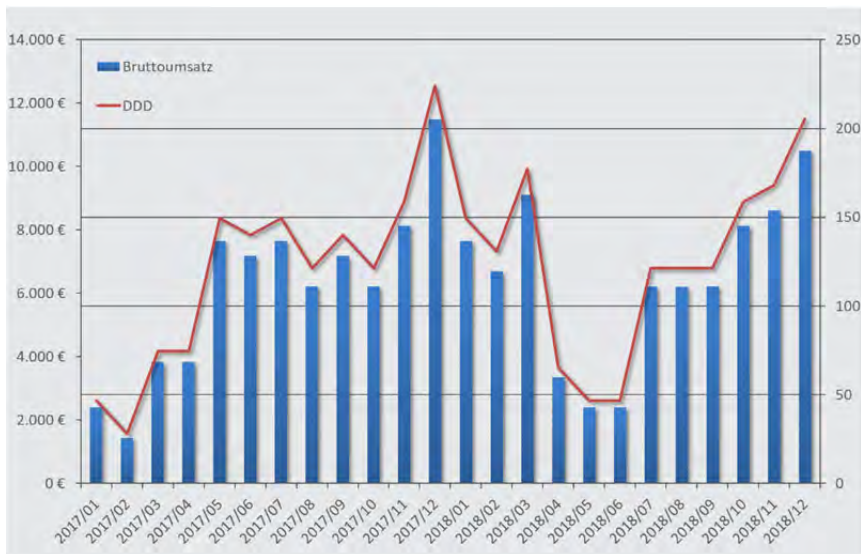
Dosierungen gemäß Onkopedia-Empfehlungen zur Antiemese (DGHO, 2019)

*außerhalb der Zulassung (*off-label*)

Versorgungsanalysen

Zunächst steigt der Bruttoumsatz sowie die DDD bis Mai 2017 an, um sich dann zwischen 100 und 150 DDD sowie einem Bruttoumsatz von etwa 7.000 € über mehrere Monate zu halten. Der höchste Stand wird im Dezember 2017 mit etwa 225 DDD und ca. 11.000 € Bruttoumsatz erreicht. Im Mai und Juni 2018 fallen die Verordnungen auf unter 50 DDD und einem Bruttoumsatz von ca. 2.000 €. Zum Ende des Jahres 2018 steigen die Zahlen wieder auf 200 DDD und einen Bruttoumsatz von etwa 10.000 €.

Abbildung 4.19: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Nabilon nach Monaten (2017 – 2018)



Quellen

a-t – arznei-telegramm (2017). Neu auf dem Markt: Nabilon (Canemes) gegen Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie. a-t 48: 42-43.

atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2017) Arzneimitteldatenbank des arznei-telegramm. Wirkstoff: Nabilon. Letzte Änderung: 12.5.2017. <https://www.arznei-telegramm.de/>, letzter Zugriff: 15.04.2020.

BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2018). Öffentlicher Bewertungsbericht Canemes®. Nabilon. <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2018/05/07/2190890/O49e99b0b076247aca6f5de972452c0ea.pdf>, letzter Zugriff: 24.02.2020.

BMJV – Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (2019). Betäubungsmittelgesetz (1981) in der Fassung der Bekanntmachung vom 1. März 1994 (BGBl. I S. 358), das zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 17. Dezember 2019 (BGBl. I S. 2850) geändert worden ist. https://www.gesetze-im-internet.de/btmg_1981/BJNR106810981.html, letzter Zugriff: 24.02.2020.

DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Klinische Onkologie (2019). Antiemese bei medikamentöser Tumorthherapie. Leitlinie. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antiemese-bei-medikamentoeser-tumorthherapie/@@guideline/html/index.html>, letzter Zugriff: 24.04.2020.

DKG – Deutsche Krebsgesellschaft (2017). S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.3 – Februar 2020. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>, letzter Zugriff: 24.04.2020.

Fachinformation Canemes® (2019). Fachinformation Canemes®. Stand der Information: Januar 2019. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 27.07.2020.

- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer: 89-91.
- Garcia JM & Shamlivan TA (2018). Cannabinoids in Patients with Nausea and Vomiting Associated with Malignancy and Its Treatments. *Am J Med* 131(7): 755-759.e2.
- Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA et al. (2017). Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 35(28): 3240-3261.
- Lauer-Fischer (2020). WebApo. Preise gemäß Lauer-Taxe-Stand: 1.1.2020. <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 15.02.2020.
- Plasse T (2004). Antiemetische Effekte. In: Grotenhermen F (Hrsg.) Cannabis und Cannabinoide. Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches Potenzial, 2. Auflage. Bern: Verlag Hans Huber, 217-234.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2019). Arzneistoffe Nabilon|Canemes® |17|2014. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/nabiloncanemesr142017/>, letzter Zugriff: 15.03.2020.
- Smith LA, Azariah F, Lavender VTC, Stoner NS, Bettiol S (2015). Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(11).
- Ware MA, Daeninck P, Maida V (2008). A review of nabilone in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ther Clin Risk Manag* 4(1): 99-107.
- Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV et al. (2015). Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 313(24): 2456-73.

4.20 Niraparib

Handelsname: Zejula®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Karzinom der Ovarien oder der Tuben, primäre Peritonealkarzinose	TESARO (Anbieter in D: GlaxoSmith-Kline)
ATC-Code: L01XX54	Markteinführung: Dezember 2017
Darreichungsform: Hartkapseln	DDD: 0,3 g O, ▼

Bewertung

Zejula® wurde im November 2017 zentralisiert in Europa zugelassen als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Frauen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen serösen Karzinoms der Eierstöcke, der Eileiter oder des Bauchfells, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden (EMA, 2017). Die *Orphan-Designation* für Niraparib (EU/3/10/760) wurde bereits 2010 durch die Europäische Kommission zur Behandlung des Ovarialkarzinoms erteilt, da es nur wenige Patientinnen mit Ovarialkarzinom gibt (EMA, 2013; EC, 2010).

Die Markteinführung von Zejula® in Deutschland erfolgte im Dezember 2017 (Lauer-Fischer, 2020). Das Arzneimittel ist als Hartkapseln verfügbar. Die Dosierung beträgt 300 mg Gesamttagesdosis. Die Einnahme unmittelbar vor dem Schlafengehen kann helfen, Übelkeit zu vermeiden (Fachinformation Zejula®, 2019).

Niraparib inhibiert die humanen Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-Enzyme (PARP-1 und PARP-2). PARP-Enzyme sind an der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen beteiligt. Für die PARP-induzierte Reparatur muss sich PARP nach der Chromatin-Modifikation von der DNA dissoziieren, um den Zugang für die Basenexzisionsreparatur-Enzyme zu erleichtern. Niraparib bindet an DNA-assoziierte PARP und verhindert die Dissoziation, wodurch die Reparatur von Einzelstrangbrüchen blockiert und vermehrt Doppelstrangbrüche verursacht werden. In gesunden Zellen erfolgt in solchen Fällen eine Reparatur durch homologe Rekombinationsreparatur (HRR). Bei Krebsarten, denen funktionelle Komponenten der HRR fehlen, z. B. mit *BReast-Cancer*(BRCA)1/2-Mutationen wie bei Mammakarzinom und Ovarialkarzinom fehlt jedoch eine intakte homologe Rekombination für eine fehlerfreie Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen, so dass eine PARP-Hemmung in BRCA-defizienten Tumorzellen zu einer Akkumulation von unreparierten Doppelstrangbrüchen führt. Zudem werden alternative, fehleranfällige Wege aktiviert, die zu erhöhter genomischer Instabilität führen. Nach mehreren Replikationsrunden kann die genomische Instabilität so groß werden, dass die Krebszelle zu Grunde geht (Fricke et al., 2018). Eine erhöhte Zytotoxizität von Niraparib wurde *in vitro* in

Tumorzelllinien sowohl mit als auch ohne Defizienz der BRCA-1- und -2-Tumorsuppressorgene beobachtet (Fachinformation Zejula[®], 2019).

Die initiale Zulassung von Zejula[®] beruhte auf einer multizentrischen, doppelblinden randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie: NOVA (ENGOT-OV16; NCT01847274, Sponsor: Tesaro) (EMA, 2017).

In die NOVA-Studie wurden Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose eingeschlossen, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befanden. Die Studie bestand aus zwei unabhängigen Kohorten: Patientinnen mit einer gesicherten Keimbahn-BRCA-Mutation (gBRCAmut, n = 203; 65 davon im Placebo-Arm) und Patientinnen ohne Keimbahn-BRCA-Mutation (non-gBRCAmut, n = 350; 116 davon im Placebo-Arm). Nach einer Screening-Phase von bis zu 28 Tagen erfolgte eine zentrale 2:1-Randomisierung auf Niraparib oder Placebo. In der verblindeten Behandlungsphase erhielten die Patientinnen durchgehend von Tag 1 des Zyklus 1 an täglich 300 mg Niraparib oder Placebo oral in direkt aufeinanderfolgenden, jeweils 28-tägigen Zyklen. Die Patientinnen verblieben in ihrem jeweiligen Behandlungsarm bis zu Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung, Nichterscheinen zur Nachuntersuchung oder Tod, je nachdem, was zuerst eintrat (Mirza et al., 2016).

Die Studie läuft noch und das geplante Studienende ist Juni 2020 (clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01847274). Das mediane Alter lag zwischen 57 und 63 Jahren und die Mehrheit der Patientinnen hatte zum Zeitpunkt der Diagnose ein Ovarialkarzinom im Stadium III oder IV. Etwa die Hälfte der Patientinnen der gBRCAmut-Kohorte und ein Drittel der Patientinnen der non-gBRCAmut-Kohorte hatten bereits drei oder mehr Chemotherapielinien erhalten (Mirza et al., 2016).

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (*Progression-free Survival*, PFS). Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. Patienten-berichtete Endpunkte (*Patient-Reported Outcomes*, PRO), die Zeit bis zur ersten Folgechemotherapie (*Time to first subsequent therapy*, TFST), PFS2 (die Zeit von der Randomisierung bis zur Progression während der nächsten Krebstherapie nach der Studienbehandlung oder bis zum Tod), die Zeit bis zur zweiten Folgechemotherapie und das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS), sowie die Sicherheit von Niraparib erhoben (Mirza et al., 2016).

Zum Zeitpunkt des für die Zulassung vorgelegten Datenschnitts (30.05.2016) betrug das mediane PFS in der gBRCAmut-Kohorte 21,0 Monate (95 % KI [12,9; n.e.]) unter Niraparib und 5,5 Monate (95 % KI [3,8; 7,2]) unter Placebo (*Hazard Ratio* (HR) 0,27, 95 % KI [0,17; 0,41], $p < 0,0001$). Die mediane TFST belief sich auf 21,0

Monate (95 % KI [17,5; n.e.]) unter Niraparib und auf 8,4 Monate (95 % KI [6,6; 10,6]) unter Placebo. Zu diesem Zeitpunkt waren die OS-Daten noch unreif, das mediane OS war noch nicht erreicht. In der Analyse der PRO u. a. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (EMA, 2017).

In der gesamten non-gBRCAmut-Kohorte betrug das PFS 9,3 Monate (95 % KI [7,2; 11,2]) unter Niraparib und 3,9 Monate (95 % KI [3,7; 5,5]) unter Placebo (HR 0,45, 95 % KI [0,34; 0,61], $p < 0,0001$). Die mediane TFST betrug 11,8 Monate (95 % KI [9,7; 13,1]) unter Niraparib und 7,2 Monate (95 % KI [5,7; 8,5]) unter Placebo (EMA, 2017). Die non-gBRCAmut-Kohorte wurde auf Homologe Rekombinationsdefizienz (HRD) des Tumors getestet und die Patientinnen mit einem positiven Ergebnis wurden separat ausgewertet. In der Subgruppe der HRD-positiven Patientinnen betrug das mediane PFS 12,9 Monate (95 % KI [8,1; 15,9]) unter Niraparib und 3,8 Monate (95 % KI [3,5; 5,7]) unter Placebo (HR 0,37, 95 % KI [0,25; 0,56], $p < 0,0001$) (Mirza et al., 2016).

Zu diesem Zeitpunkt waren die OS-Daten für die non-gBRCAmut-Kohorte noch unreif, das mediane OS war noch nicht erreicht (EMA, 2017). Die stratifizierte Analyse des OS zeigte in beiden Kohorten (gBRCAmut und non-gBRCAmut) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Niraparib und Placebo (HR 0,91; 95 % KI [0,36; 2,28] bzw. HR 0,74; 95 % KI [0,45; 1,20]).

PRO wurden in der Studie anhand von *European Quality of Life 5 Dimensions* (EQ-5D-VAS) und *Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy*(CIPN)-Questionnaire erhoben. Die Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte zudem auf Basis des *Functional Assessment of Cancer Therapy*(FOSI)-Fragebogens zur Beurteilung Eierstockkrebs-bezogener Symptome. In der Analyse der PRO u. a. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Oza et al., 2018).

UAE, die bei ≥ 10 % der Patientinnen unter Niraparib auftraten, waren Übelkeit, Thrombozytopenie, Ermüdung bzw. Asthenie, Anämie, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerz, Neutropenie, Schlaflosigkeit, Kopfschmerz, verminderter Appetit, Nasopharyngitis, Diarrhö, Dyspnoe, Hypertonie, Dyspepsie, Rückenschmerzen, Schwindelgefühl, Husten, Harnwegsinfektion, Arthralgie, Palpitationen und Geschmacksstörung. Unter Niraparib traten schwere UAE vom Grad 3-4 CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) bei 272 (74,1 %) Patientinnen auf, unter Placebo bei 41 (22,9 %) Patientinnen. Die häufigsten schweren UAE (Grad 3-4 CTCAE) unter Niraparib waren Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Hypertonie, Fatigue und erniedrigte Neutrophilenanzahl. Schwerwiegende UAE (*Serious Adverse Events*) traten bei 110 (30,0 %) unter Niraparib und 27 (15,1 %)

unter Placebo auf (EMA, 2016). Fatale UAE (Grad 5 CTCAE) wurden nicht berichtet (Mirza et al., 2016).

Die initiale Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Zejula® begann im Dezember 2017. Durch die Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel galt der **Zusatznutzen automatisch als belegt**. Am 7. Juni 2018 beschloss der G-BA, dass das Ausmaß „des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens“ von Niraparib unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung **nicht quantifizierbar** ist. Die Entscheidung erfolgte auf der Basis der Zulassungsstudie NOVA (G-BA, 2018).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lag keine statistisch signifikante Verlängerung des OS im Niraparib-Arm gegenüber dem Kontrollarm in beiden Kohorten (gBRCAmut und non-gBRCA-mut) der NOVA-Studie vor, da die Überlebensdaten aus Sicht des G-BA als unreif zu betrachten und daher mit Vorsicht zu interpretieren waren. Zur sicheren Beurteilung des Endpunktes wollte der G-BA die finale Auswertung abwarten. Die Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen zeigte einen deutlichen Nachteil für Niraparib bezüglich der schweren UAE (CTCAE-Grad ≥ 3), der schwerwiegenden UAE und der UAE, die zum Abbruch der Behandlung führten. Im Ergebnis stufte der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Niraparib als **nicht quantifizierbar** ein. Der G-BA wies darauf hin, dass derzeit noch nicht beurteilt werden kann, inwieweit sich einerseits die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen und andererseits das verlängerte PFS auf das OS auswirken (G-BA, 2018).

Der Beschluss wurde vom G-BA bis zum 1. Oktober 2020 **befristet** in Verbindung mit der Forderung der Vorlage der finalen Analyse der NOVA-Studie, die nach Aussage des pharmazeutischen Unternehmers im zweiten Quartal 2020 stattfinden soll (G-BA, 2018).

Im Oktober 2019 wurde eine **neue Nutzenbewertung** nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V für Niraparib initiiert, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Mio. € überstiegen hatte. Als zVT legte der G-BA Olaparib oder beobachtendes Abwarten fest. Am 2. April 2020 beschloss der G-BA, dass der Zusatznutzen von Niraparib **nicht belegt** ist (G-BA, 2020).

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib gegenüber der zVT Olaparib legte der pU einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo mit einer Studie mit Niraparib (NOVA; Mirza et al., 2016) und zwei Studien mit Olaparib (SOLO2 und Studie 19) vor.




Die Studie 19 (NCT00753545; Sponsor: AstraZeneca) war eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie, in die 265 erwachsene Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines *high-grade* serösen Ovarialkarzinoms eingeschlossen wurden, die auf die vorangehende Platin-haltige Chemotherapie komplett oder partiell angesprochen hatten. Der Einschluss erfolgte unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus der Patientinnen. Die Patientinnen wurden 1:1 in den Olaparib-Arm (n = 136) oder in den Placebo-Arm (n = 129) randomisiert, stratifiziert nach Zeit bis Krankheitsprogression nach der letzten Dosis der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss (> 6 bis 12 Monate versus > 12 Monate), objektivem Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (komplett versus partiell) und jüdischer Abstammung (ja versus nein) (Ledermann et al., 2016).

Die Studie SOLO2 (ENGOT-Ov21; NCT01874353; Sponsor: AstraZeneca) ist eine noch laufende, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie, in die 295 erwachsene Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines *high-grade* serösen oder nicht serösen Ovarialkarzinoms eingeschlossen wurden, die auf die vorangehende Platin-haltige Chemotherapie angesprochen hatten, und eine BRCA-Mutation aufwiesen. Die 2:1-Randomisierung auf Olaparib (n = 196) oder Placebo (n = 99) erfolgte stratifiziert nach dem Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie (komplett versus partiell) und nach der Zeit bis Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss (> 6 bis 12 Monate versus > 12 Monate) (Pujade-Lauraine et al., 2017).

Der pU führte den adjustierten indirekten Vergleich separat für drei Teilpopulationen durch: Patientinnen mit einer BRCA-Keimbahnmutation (gBRCA), Patientinnen mit BRCA-Mutationen jeglicher Art (BRCAm) sowie Patientinnen ohne BRCA-Mutationen (BRCAwt). Dieses Vorgehen wurde vom G-BA als nicht sachgerecht eingestuft (G-BA, 2020). Weiterhin ergab sich aus Sicht des G-BA aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials für alle relevanten Endpunkte keine hinreichende Ergebnissicherheit für einen indirekten Vergleich. Vor diesem Hintergrund wurde vom IQWiG in seiner Dossierbewertung ein adjustierter indirekter Vergleich unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtpopulationen der Studien selbst errechnet, indem die Studien SOLO2 und Studie 19 im Rahmen einer metaanalytischen Zusammenfassung betrachtet wurden. Dieser Vergleich wurde vom G-BA für die Nutzenbewertung herangezogen (G-BA, 2020).

Aus dem adjustierten indirekten Vergleich ergaben sich Ergebnisse zur Mortalität (OS) und zu Nebenwirkungen. In der Endpunktkategorie Mortalität zeigte sich für den Endpunkt OS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und

Olaparib (HR 0,99; 95 % KI [0,61-1,60], p = 0,956). In der Endpunktkategorie Morbidität lagen keine verwertbaren Daten vor, da bezüglich des Endpunkts Gesundheitszustand erhebliche Unterschiede in der Nachbeobachtungsstrategie zwischen den Studien NOVA und SOLO2 vorlagen und die entsprechenden Analysen somit nicht vergleichbar waren. Weiterhin konnten die Daten zur Symptomatik aufgrund fehlender Ergebnissicherheit nicht herangezogen werden, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen ebenfalls keine verwertbaren Daten vor. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich für den Endpunkt schwere UAE (CTCAE Grad ≥ 3) ein Nachteil von Niraparib gegenüber Olaparib. Die Daten zu spezifischen UAE waren nicht verwertbar, sodass nicht bewertet werden konnte, welche Nebenwirkungen im Detail für den Nachteil verantwortlich sind. Die Ergebnisse zu den Endpunkten schwerwiegende UAE sowie Abbruch wegen UAE wiesen auf keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib hin. In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Niraparib gegenüber Olaparib **nicht belegt** ist (G-BA, 2020).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>2. PARP-Inhibitor nach Olaparib</p>	 <p>erster G-BA-Beschluss: ZN nicht quantifizierbar; Neubewertung nach Überschreitung der 50 Mio.-€-Grenze: ZN nicht belegt</p>	 <p>kein Kostenvergleich, da <i>Orphan</i>-Arzneimittel; Verfahren wegen Überschreiten der 50-Mio.-€-Umsatzgrenze</p>

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Niraparib	300 mg 1x tgl.	365	107.084,61 €
zVT			
Olaparib	300 — 400 mg 2x tgl.	365	87.732,18 €
Beobachtendes Warten	nicht bezifferbar		nicht bezifferbar

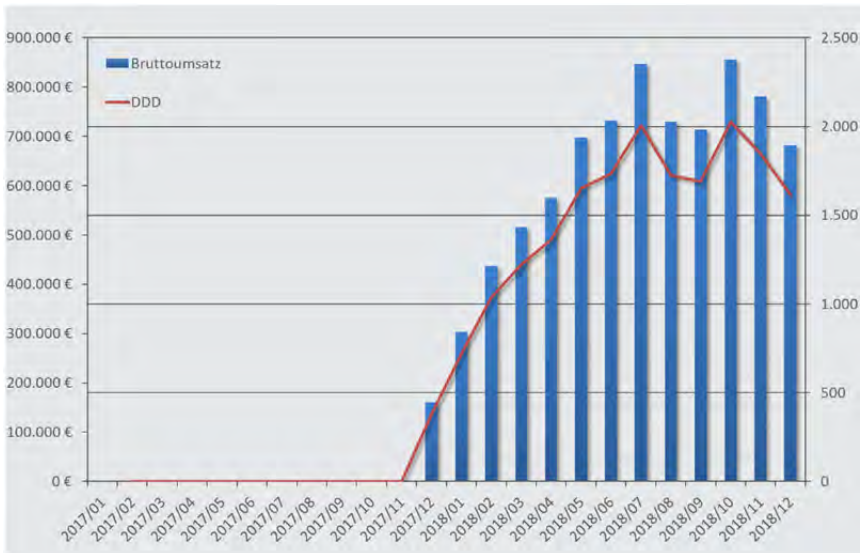
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

Versorgungsanalysen

Nach der Markteinführung von Niraparib im Dezember 2017 stieg das Verordnungsvolumen innerhalb von sechs Monaten sehr stark an und erreichte im Juli 2018 ein Niveau von über 2.000 DDD pro Monat. Es muss dazu berücksichtigt werden, dass sich das zu behandelnde Patientenkollektiv aus einigen wenigen Patientinnen zusammensetzt, da es sich beim Ovarialkarzinom um eine seltene Erkrankung handelt. Insgesamt wurden 2018 189 Patientinnen mit Niraparib behandelt, die meisten davon im Alter über 50 Jahre.

Die Beschlussfassung des G-BA im Juni 2018 und die Zuerkennung eines **nicht quantifizierbaren Zusatznutzens** des *Orphan*-Arzneimittels haben das Verordnungsvolumen nicht beeinflusst. Der Einfluss des Erstattungsbetrages für Zejula®, der ab dem 15.5.2019 galt und eine Preisreduktion um etwa 31 % bewirkte, kann anhand dieser Daten nicht dargestellt werden. Aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. € Umsatzgrenze wurde 2020 eine erneute Nutzenbewertung initiiert, aus der eine Neuverhandlung des Erstattungsbetrags im Jahr 2020 resultieren wird. Davon ist eine weitere Absenkung des Erstattungsbetrags von Zejula® zu erwarten.

Abbildung 4.20: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Niraparib nach Monaten (2017 – 2018)



Quellen

EC – European Commission (2010). Beschluss der Kommission vom 4.8.2010 über die Ausweisung des Arzneimittels "(3S)-3-{4-[7-(aminocarbonyl)-2H-indazol-2-yl] phenyl} piperidin Tosylat monohydrat Salz" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. Stand der Information: August 2010. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o760.htm>, letzter Zugriff: 29.02.2020.

EMA – European Medicines Agency (2013). Public summary of opinion on orphan designation (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonyl)-2H-indazol-2-yl] phenyl} piperidine tosylate monohydrate salt for the treatment of ovarian cancer. Stand der Information: März 2013. https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/10/760-public-summary-opinion-orphan-designation-3s-3-4-7-aminocarbonyl-2h-indazol-2-yl-phenyl_en.pdf, letzter Zugriff: 29.02.2020.

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

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

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

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). 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 – Niraparib. Stand der Information: Juni 2018. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5050/2018-06-07_AM-RL-XII_Niraparib_D-331_TrG.pdf, letzter Zugriff: 29.02.2020.

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2020). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung des Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Niraparib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäre Peritonealkarzinose; Erhaltungstherapie nach Zweitlinientherapie)). Stand der Information: April 2020. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6480/2020-04-02_AM-RL-XII_Niraparib_D-496_TrG.pdf, letzter Zugriff: 01.05.2020.
- Lauer-Fischer (2020). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online, Stand der Information: 15. Februar 2020. <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 29.02.2020.
- Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Freidlander M, Vergote I, Rustin G et al. (2016). Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17(11): 1579-1589.
- Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A et al. (2016). Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 375(22): 2154-2164.
- Oza AM, Matulonis UA, Malander S, Hudgens S, Sehoul J, Del Campo JM et al. (2018). Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 19(8): 1117-1125.
- Prescrire Int. (2019). Niraparib (Zejula®) in ovarian cancer. A cytotoxic drug as maintenance treatment. *Prescrire International* 28(200): 10.
- Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM et al.; SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators (2017). Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18(9): 1274-1284.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2017). Neue Arzneistoffe, Niraparib|Zejula®|86|2017, <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/niraparibzejular862017/>, letzter Zugriff: 29.02.2020.

4.21 Nonacog beta pegol

Handelsname: Refixia®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Hämophilie B	Novo Nordisk
ATC-Code: B02BD36	Markteinführung: Oktober 2017
Darreichungsform: Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	DDD: 400 E P ▼

Bewertung

Nonacog beta pegol (Refixia®) wurde im Juni 2017 von der Europäischen Kommission zentral für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B ab zwölf Jahren zugelassen. Der Wirkstoff ist ein weiterer rekombinanter Gerinnungsfaktor IX, dessen Halbwertszeit durch Kopplung mit Polyethylenglykol (PEG) verlängert wurde.

Das Präparat steht als Lyophilisat in verschiedenen Dosierungen zur Verfügung, das vor der langsamen intravenösen Injektion mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden muss. Zur Prophylaxe wird eine Dosis von 40 I.E./kg KG einmal wöchentlich verabreicht. Individuelle Anpassungen von Dosis und Dosierungsintervall sind möglich. Die Dosierung für die Bedarfsbehandlung richtet sich nach Ort und Schweregrad der Blutung, vor chirurgischen Eingriffen kann sie je nach Verfahren variieren. Die Fachinformation enthält Empfehlungen für verschiedene Situationen.

Das Präparat muss im Kühlschrank zwischen 2 °C und 8 °C gelagert werden und darf nicht eingefroren werden (EMA, 2017b).

Die Zulassung beruht auf der pivotalen, teilweise randomisierten, einfach verblindeten, multizentrischen Phase-III-Studie paradigm™ 2, an der 74 Patienten ab zwölf Jahren teilnahmen. Bei den ausschließlich männlichen Teilnehmern lag eine moderate oder schwere Hämophilie B mit einer Rest-Faktor-IX-Aktivität von höchstens 2 % vor. Sie waren außerdem bereits seit mindestens 150 Tagen mit anderen Faktor-IX-Präparaten vorbehandelt und es war keine relevante Menge an Inhibitoren nachweisbar. Die Patienten wurden entweder einer prophylaktischen (n = 59) oder einer *on-demand*-Behandlung (n = 15) zugeteilt. Im Prophylaxe-Arm wurden die Patienten randomisiert einer Dosis von 10 I.E./kg KG oder von 40 I.E./kg KG, jeweils einmal wöchentlich zugeteilt. Abweichende Dosierungen und Dosierungsintervalle waren ebenfalls möglich. Im *on-demand*-Arm sowie bei der Behandlung von Durchbruchblutungen wurden leichte und moderate Blutungsepisoden mit einer Einzeldosis von 40 I.E./kg KG behandelt, schwere Blutungsepiso-










den mit 80 I.E./kg KG. Die Behandlungsdauer lag bei 52 Wochen im Prophylaxe-Arm und bei 28 Wochen im *on-demand*-Arm.

Während der Studie entwickelte kein Patient inhibitorische Antikörper. Im Prophylaxe-Arm lag der Median der annualisierten Blutungsrate in der Gruppe mit 10 I.E./kg KG bei 2,93, im arithmetischen Mittel bei 4,81. In der Gruppe mit 40 I.E./kg KG lag der Median bei 1,04, das arithmetische Mittel bei 3,53. Insgesamt wurden 345 Blutungsepisoden bei 55 Patienten behandelt. 92 % davon konnten mit ausgezeichnetem oder gutem Erfolg mit Nonacog beta pegol behandelt werden (Collins et al., 2014; EMA, 2017a).

Zum Zeitpunkt der Zulassung lagen Erfahrungen mit 115 Patienten und insgesamt rund 8.800 Behandlungstagen vor. Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelereignissen gehörten Übelkeit, Juckreiz, Fatigue und Reaktionen an der Injektionsstelle. Die Fachinformation enthält Hinweise darauf, dass bei Faktor-IX-Präparaten grundsätzlich Überempfindlichkeitsreaktionen, Inhibitor-Bildung und thromboembolische Ereignisse auftreten können.

Langfristige Daten fehlen zu den möglichen Effekten von PEG-Ablagerungen im Gehirn und anderen Organen. Der pU wurde beauftragt, eine entsprechende Sicherheitsstudie anhand von Registerdaten durchzuführen. Da bei Kindern unter zwölf Jahren die Gehirnentwicklung noch nicht abgeschlossen ist und bei dieser Altersgruppe nur sehr wenige Daten vorliegen, wurde die Zulassung für Kinder unter zwölf Jahren versagt (EMA, 2017a).

Für die frühe Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol wurden rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate als zVT herangezogen. Der G-BA kam im April 2018 zu dem Schluss, dass der **Zusatznutzen nicht belegt** ist. Tragende Gründe waren das Fehlen von direkten Vergleichsstudien mit der zVT. Der vom pU vorgelegte Vorher-Nachher-Vergleich sowie eine Betrachtung im Sinne einer bisher in der Versorgungsrealität noch nicht erreichten Verbesserung wurden als unzureichend angesehen. Damit fehlen relevante Daten für die Bewertung des Zusatznutzens. Mit dieser Einschätzung folgte der G-BA dem Gutachten des IQWiG (G-BA, 2018).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiteres rekombinantes Faktor-IX-Präparat  	 ZN nicht belegt  	 teils günstiger, teils teurer als zVT  

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Nonacog beta pegol	40 I.E./kg KG 1x wöch.	52	262.990,00 € – 368.186,00 €
zVT			
Nonacog alfa			
Erwachsene	40 I.E./kg KG alle 3 – 4 Tage	91 – 122	381.668,11 € – 511.686,91 €
Jugendliche	40 I.E./kg KG alle 3 – 4 Tage	91 – 122	272.620,08 € – 365.490,65 €
Nonacog gamma			
Erwachsene	40 – 60 I.E./kg KG alle 3 – 4 Tage	91 – 122	363.854,40 € – 731.707,20 €
Jugendliche	40 – 60 I.E./kg KG alle 3 – 4 Tage	91 – 122	259.896,00 € – 522.648,00 €
Eftrenonacog alfa			
Erwachsene	50 – 100 I.E./kg KG 1x wöch. oder alle 10 Tage	37 – 52	385.280,35 € – 548.283,58 €
Jugendliche	50 – 100 I.E./kg KG 1x wöch. oder alle 10 Tage	37 – 52	283.294,38 € – 403.149,69 €
Albutrepenonacog alfa			
Erwachsene	35 – 75 I.E./kg KG 1x wöch. oder alle 10 Tage	37 – 52	343.434,00 € – 529.460,75 €
Jugendliche	35 – 75 I.E./kg KG 1x wöch. oder alle 10 Tage	37 – 52	257.575,50 € – 386.913,63 €

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
Humanplasmatischer Faktor IX (Haemonine®)			
Erwachsene	20 – 40 I.E./kg KG alle 3 – 4 Tage	91 – 122	232.288,00 € – 406.504,00 €
Jugendliche	20 – 40 I.E./kg KG alle 3 – 4 Tage	91 – 122	129.948,00 € – 290.360,00 €
Humanplasmatischer Faktor IX (Immunine®)			
Erwachsene	20 – 40 I.E./kg KG alle 3 – 4 Tage	91 – 122	146.191,50 € – 391.986,00 €
Jugendliche	20 – 40 I.E./kg KG alle 3 – 4 Tage	91 – 122	146.191,50 € – 326.655,00 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

Versorgungsanalysen

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten konnten aus Datenschutzgründen keine Versorgungsanalysen von Nonacog beta pegol erstellt werden.

Quellen

Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Anchaisuksiri P, Banner C et al. (2014). Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: A multinational randomized phase 3 trial. *Blood* 124(26): 3880–3886.

EMA – European Medicines Agency (2017a). EPAR (Public Assessment Report) Refixia®. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/refixia>, letzter Zugriff: 25.03.2020.


EMA – European Medicines Agency (2017b). Fachinformation Refixia® (Stand Juni 2017). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/refixia-epar-product-information_en.pdf, letzter Zugriff: 25.03.2020.

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

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nonacog beta pegol. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/325/>, letzter Zugriff: 25.03.2020.

PZ – Pharmazeutische Zeitung (2019). Nonacog beta pegol | Refixia | 16 | 2017. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/nonacog-beta-pegolrefixia162017/>, letzter Zugriff: 25.03.2020.

4.22 Nusinersen

Handelsname: Spinraza®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie	Biogen
ATC-Code: M09AX07	Markteinführung: Juli 2017
Darreichungsform: Injektionslösung	DDD: 0,1 mg P O, AA, ▼, 

Bewertung

Nusinersen (Handelsname Spinraza®) wurde im Mai 2017 von der Europäischen Kommission zentral als *Orphan*-Arzneimittel in einem beschleunigten Verfahren als erstes Arzneimittel zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) zugelassen.

Nusinersen fördert als Antisense-Nukleotid die Bildung des Proteins SMN (*Survival of MotoNeurons*). Üblicherweise wird das SMN-Protein hauptsächlich durch das SMN1-Gen gebildet, allerdings liegt bei SMA eine Deletion oder Mutation dieses Gens vor. Durch den Mangel an SMN-Protein sterben Motoneurone im Vorderhorn des Rückenmarks ab, es entwickeln sich Muskelschwäche und -atrophie. Nusinersen erhöht die Expression des SMN2-Gens, das sonst nur einen kleinen Anteil des SMN-Proteins exprimiert.

Nusinersen wird intrathekal verabreicht, die Behandlung sollte durch Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung der Erkrankung und in der Durchführung von Lumbalpunktionen erfolgen. Die Dosis pro Anwendung liegt bei 12 mg. Die Behandlung sollte so früh wie möglich nach der Diagnose mit jeweils einer Dosis an Tag 0, 14, 28 und 63 beginnen, danach ist alle vier Monate eine Erhaltungsdosis notwendig. Die Injektionslösung ist im Kühlschrank aufzubewahren und darf nicht eingefroren werden.

Der Beginn sowie die Fortsetzung der Behandlung müssen individuell hinsichtlich Nutzen und Risiken für die SMA-Patienten abgewogen werden (EMA, 2019).

Die Zulassung beruht auf den beiden pivotalen, randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studien ENDEAR und CHERISH.

An der ENDEAR-Studie nahmen 122 Kinder mit SMA im mittleren Alter von 160 bis 180 Tagen teil, bei denen die Symptome der Erkrankung innerhalb der ersten sechs Lebensmonate aufgetreten waren. Die Diagnose SMA wurde genetisch bestätigt. Die Kinder wurden im Verhältnis 2:1 der Behandlung mit Nusinersen beziehungsweise einer Sham-Behandlung zugeteilt. In der Nusinersen-Gruppe wurde

die Dosierung auf der Basis des geschätzten Volumens der Zerebrospinalflüssigkeit im jeweiligen Lebensalter angepasst, bezogen auf eine Dosis von 12 mg für Kinder ab zwei Jahren. Die Behandlung erfolgte an den Tagen 1, 15, 29 und 64, Erhaltungsdosen wurden an den Tagen 183 und 302 verabreicht.

Primäre Endpunkte waren der Anteil der Kinder, die definierte motorische Meilensteine erreichten, beurteilt anhand der *Hammersmith Infant Neurological Examination*, sowie das ereignisfreie Überleben. Erhoben wurde dabei die Zeit bis zum Tod beziehungsweise zu permanenter Beatmung. Zu den sekundären Endpunkten gehörte unter anderem das Gesamtüberleben.

Nach der präspezifizierten Interim-Analyse im Juni 2016 wurde die Studie wegen deutlicher Überlegenheit der Nusinersen-Behandlung vorzeitig beendet. Die Behandlungsdauer betrug sechs bis 442 Tage. In der Abschlussanalyse wurden 51 % der Kinder als *Responder* im Hinblick auf die motorischen Meilensteine eingestuft, in der Gruppe mit Sham-Behandlung waren es 0 %. Ein ereignisfreies Überleben erreichten 61 % der Kinder mit Nusinersen und 34 % mit Sham-Behandlung. Das Gesamtüberleben lag bei 84 % in der Nusinersen-Gruppe und bei 61 % in der Sham-Gruppe. Bei allen diesen Endpunkten war der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch signifikant (EMA, 2017; Finkel et al., 2017).

An der CHERISH-Studie nahmen 126 Kinder mit SMA im mittleren Alter von drei bis vier Jahren teil, die bei Auftreten der Symptome älter als sechs Monate waren. Die Diagnose SMA wurde genetisch bestätigt. Die Kinder wurden im Verhältnis 2:1 der Behandlung mit Nusinersen beziehungsweise einer Sham-Behandlung zugeteilt. In der Nusinersen-Gruppe betrug die Dosis 12 mg. Die Behandlung erfolgte an den Tagen 1, 29 und 85, eine Erhaltungsdosis wurde an Tag 274 verabreicht. Primärer Endpunkt waren die Veränderungen auf der *Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded* (HFMSE).

Nach der präspezifizierten Interim-Analyse im August 2016 wurde die Studie wegen deutlicher Überlegenheit der Nusinersen-Behandlung vorzeitig beendet. Die Abschlussanalyse nach einer Behandlungszeit von 15 Monaten zeigte eine statistisch signifikante Differenz zwischen den Gruppen von 4,9 Punkten auf der HFMSE-Skala (EMA, 2017; Mercuri et al., 2018).

Die bisherigen Daten aus noch laufenden Nachbeobachtungsstudien mit offenem Design stützen die Ergebnisse der pivotalen Studien.

Die laufende unverblindete Extensionsstudie SHINE erfasst Langzeitdaten zu Patienten, die zuvor an anderen klinischen Studien teilgenommen hatten. Eingeschlossen sind 100 Patienten mit frühem Krankheitsbeginn, hauptsächlich aus der ENDE-

AR-Studie (n = 89, davon 65 aus der Interventions- und 24 aus der Scheininterventionsgruppe), und 170 Patienten mit späterem Krankheitsbeginn, hauptsächlich aus der CHERISH-Studie (n = 125, davon 105 aus der Interventions- und 20 aus der Scheininterventionsgruppe), die nun alle mit Nusinersen behandelt werden (Biogen, 2020).




Die seit 2015 laufende multinationale (15 Zentren in sieben Ländern) einarmige Phase II-Studie NURTURE (NCT02386553) untersucht die präsymptomatische Behandlung von SMA mit Nusinersen (De Vivo et al., 2019). Eingeschlossen wurden 25 Säuglinge \leq 6 Wochen mit genetisch nachgewiesener 5q-assoziiertes SMA, davon 15 mit zwei SMN2-Genkopien und 10 mit drei SMN2-Genkopien. Die Kinder waren bei Therapiebeginn im Median 19 Tage alt und erhielten zur Aufsättigung an den Studientagen 1, 15, 29 und 64 jeweils 12 mg Nusinersen intrathekal und anschließend ab Studientag 183 alle 4 Monate die Erhaltungsdosis über einen geplanten Zeitraum von insgesamt fünf Jahren. Primärer Endpunkt der Studie ist der kombinierte Endpunkt Zeit bis Tod oder respiratorische Intervention, welche definiert ist als invasive oder nicht invasive Beatmung für \geq 6 Stunden pro Tag durchgehend für \geq 7 Tage oder Tracheotomie. Weitere Endpunkte sind u. a. das Erreichen bestimmter motorischer Meilensteine, Krankenhausaufenthalte aufgrund von respiratorischen Ereignissen sowie schwere UE und Therapieabbrüche wegen UE. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse vom 29.03.2019 bei einem Durchschnittsalter von 34,8 Monaten lebten alle 25 Kinder ohne Tracheotomie oder permanente Beatmung. Alle Kinder konnten ohne Unterstützung sitzen und 88 % (22 von 25) ohne Hilfe laufen. Hinsichtlich der UE gab es keine eindeutig auf Nusinersen zurückzuführenden Nebenwirkungen. Auch traten keine klinisch relevanten Thrombozytopenien oder Leberfunktionsstörungen auf. Diese Studienergebnisse wurden in der frühen Nutzenbewertung allerdings nicht herangezogen, sie wurden nicht als aussagekräftig eingestuft.

Daten für Kinder mit SMA Typ 0 beziehungsweise Typ 4 fehlen bisher. Gleiches gilt für Daten zur langfristigen Anwendung sowie ggf. notwendigen Dosisanpassungen.

Die Mehrzahl der unerwünschten Arzneimittelereignisse in den Zulassungsstudien wurden nicht kausal auf den Wirkstoff Nusinersen, sondern auf den natürlichen Verlauf der Erkrankung beziehungsweise auf die Lumbalpunktion zurückgeführt (EMA, 2017).

Nach der Markteinführung wurden als Nebenwirkungen Meningitis und Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödem, Urtikaria und Ausschlag berichtet (EMA, 2019). Im Juli 2018 wurde ein Rote-Hand-Brief versandt, der über Fälle eines kommunizierenden Hydrozephalus bei Behandlung mit Nusinersen informierte (AKdÄ, 2018).

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist durch den pU nachzuweisen. Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde durch den G-BA im Juli 2017 für die verschiedenen Typen der 5q-assoziierten SMA getrennt festgestellt: Bei Typ 1 wurde ein **erheblicher Zusatznutzen** zuerkannt, bei Typ 2 ein **beträchtlicher Zusatznutzen**, für Typ 3 und Typ 4 wurde der Zusatznutzen als **nicht quantifizierbar** eingestuft. Tragende Gründe waren bei Typ 1 eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens hinsichtlich der Mortalität und Morbidität, bei Typ 2 eine bislang nicht erreichte Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine spürbare Linderung der Erkrankung. Für Typ 3 und Typ 4 legte der pU keine ausreichenden Daten vor. Der Beschluss ist bis zum 01.07.2024 befristet, zu diesem Zeitpunkt sollen weitere Daten aus noch laufenden Studien vorliegen (GBA, 2017). Zur Einschätzung der Sicherheit und Wirksamkeit bei Langzeitanwendung sind vor allem die für das Jahr 2023 erwarteten finalen Ergebnisse der *Post-Authorisation Efficacy Studies* (PAES) NURTURE und SHINE erforderlich.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>erste verfügbare Therapie der 5q-assoziierten SMA</p>	 <p>SMA Typ 1 erheblicher ZN, Typ 2 beträchtlicher ZN, Typ 3 und Typ 4 ZN nicht quantifizierbar. Beschluss befristet bis Juli 2024</p>	 <p>kein Kostenvergleich, da Orphan-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 et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	–	–	Judgement reserved	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Nusinersen	12 mg an Tagen 0, 14, 28, 63 danach alle 4 Monate	6	570.471,30 €
	(Folgejahr: 12 mg alle 4 Monate)	(3)	(285.235,65 €)

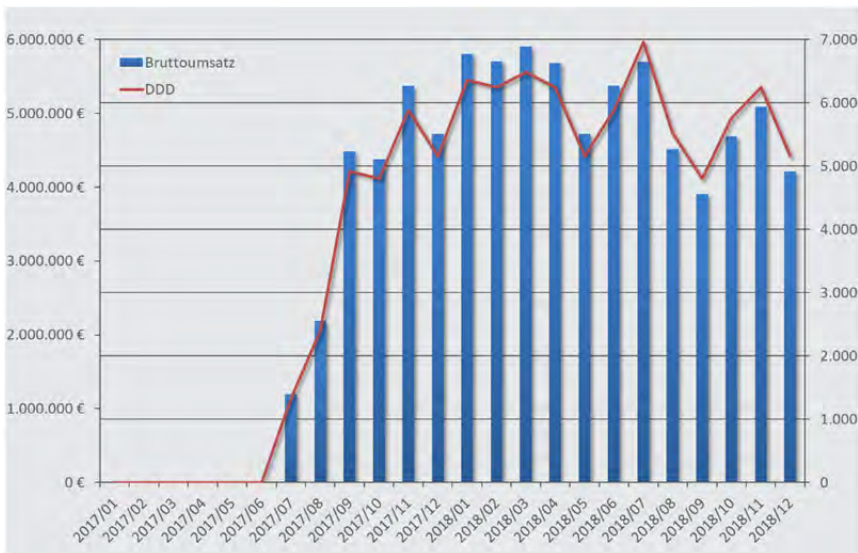
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

Versorgungsanalysen

Der Umsatz von Nusinersen steigt im September 2017 auf knapp 4.500.000 € an, springt im November auf knapp 5.400.000 € und schwankt um diesen Wert, bis im August 2018 ein absteigender Trend eingeleitet wird, der bei 4.200.000 € endet.

Die Kurve der DDD verläuft parallel dazu, bis sich im Juli 2018 die Zahl der Verordnungen im Verhältnis zum Bruttoumsatz vermehrt. Die meisten DDD (fast 7.000) wurden in diesem Monat verordnet.


Abbildung 4.22: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Nusinersen nach Monaten (2017 – 2018)



Quellen

- AKdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2018). Drug Safety Mail 2018-41: Rote-Hand-Brief zu Spinraza® (Nusinersen): Berichte über das Auftreten eines kommunizierenden Hydrozephalus, der nicht mit einer Meningitis oder Blutung in Verbindung steht. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2018-41.html>, letzter Zugriff: 25.04.2020.
- Biogen Canada (2020). SPINRAZATM Product Monograph. https://www.biogen.ca/content/dam/corporate/en_CA/pdfs/products/SPINRAZA/SPINRAZAProduct_Monograph_EN.pdf, letzter Zugriff: 25.06.2020.
- De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS et al. (2019). Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: interim efficacy and safety results from the phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord* 29(11): 842-856.
- EMA – European Medicines Agency (2017). EPAR (Public Assessment Report) Spinraza. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spinraza>, letzter Zugriff: 25.04.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2019). Fachinformation Spinraza® (Stand August 2019). https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_en.pdf, letzter Zugriff: 25.04.2020.
- Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J et al. (2017). Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 377(18): 1723–1732.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Berlin, Heidelberg: Springer: 53–148.
- GBA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nusinersen. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/298/>, letzter Zugriff: 25.04.2020.
- Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM et al. (2018). Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 378(7): 625–635.
- Prescrire Int. (2018). Nusinersen (Spinraza®) in spinal muscular atrophy. *Prescrire Int.*, 27, 290.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung (2019). Nusinersen | Spinraza | 99 | 2017. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/nusinersenspinraza992017/>, letzter Zugriff: 25.04.2020.

4.23 Obeticholsäure

Handelsname: Ocaliva®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Primäre biliäre Cholangitis	Intercept Pharma Deutschland GmbH
ATC-Code: A05AA04	Markteinführung: Januar 2017
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 10 mg C, O, ▼ 

Bewertung

Mit Markteintritt von Obeticholsäure (*Obeticholic Acid*, OCA), (*6 α -ethyl chenodeoxycholic acid*, 6-ECCA), liegt seit 15.01.2017 erstmals ein Farnesoid-X-Rezeptor (FXR)-Agonist zur Behandlung der primären biliären Cholangitis (PBC) vor (Lauer-Fischer, 2020). Den Status als Wirkstoff zur Therapie eines seltenen Leidens erkannte der Ausschuss *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) der EMA bereits im Jahr 2010 an (COMP, 2010). Am 12.12.2016 wurde OCA (Handelsname: Ocaliva®) von der EC auf Empfehlung des CHMP der EMA in Kombination mit der Standardtherapie Ursodeoxycholsäure (UDCA) oder bei deren Unverträglichkeit als OCA-Monotherapie bei unerfülltem Behandlungsbedarf (*unmet medical need*) zur Therapie der PBC, unter der Bedingung der Durchführung weiterer Studien zur Sicherheit (NCT03633227) und den Langzeiteffekten (COBALT; NCT02308111) zugelassen, d. h. in Form von *conditional approval*. Seitens der FDA erhielt Intercept Pharma bereits am 27.05.2016 die Zulassung für OCA im beschleunigten Verfahren (*priority review*) sowie die Anerkennung als Arzneimittel zur Therapie eines seltenen Leidens, d. h. den *Orphan*-Status (FDA, 2016). Geprüft wurde OCA jedoch auch bei diversen Lebererkrankungen (ClinicalTrials.gov, 2020), hierunter auch nicht-alkoholische Fettlebererkrankung mit einer geschätzten Häufigkeit von 20 bis 30 % in der europäischen Bevölkerung (Weiß et al., 2014).

OCA wurde von der Struktur des endogenen Liganden des FXR, d. h. Chenodeoxycholsäure, der auch als Arzneimittel verfügbar ist, abgeleitet und bindet 100-fach stärker am FXR im Zellkern. OCA reduziert die Synthese von Gallensäuren und fördert deren Abfluss in Folge der Induktion der Transporter *Bile Salt Excretory Pump* (BESP) sowie *heterodimer protein Organic Solute Transporter* (OST) α/β . Weiterhin werden OCA antifibrotische und antientzündliche Effekte zugeschrieben (CHMP, 2016c). OCA liegt als Filmtablette mit 5 bzw. 10 mg Wirkstoff vor. Sicherheitshalber muss vor Therapiebeginn der Leberfunktionsstatus erhoben werden. Patienten mit Leberinsuffizienz *Child-Pugh*-Klasse B bzw. C beginnen mit 5 mg einmal wöchentlich und können nach drei Monaten auf zweimal 10 mg wöchentlich die Dosis erhöhen. Patienten ohne Zirrhose oder mit *Child-Pugh*-Klassifikation A beginnen mit einmal täglich 5 mg und können die Dosis auf täglich 10 mg nach sechs Monaten verdoppeln (CHMP, 2016a).

An PBC, die früher als primäre biliäre Zirrhose bezeichnet wurde, erkranken zehnmal mehr Frauen als Männer. Der Erkrankungsbeginn liegt im vierten bis sechsten Lebensjahrzehnt. Häufig fallen erhöhte Leberwerte im Rahmen anderer Untersuchungen auf. Patienten berichten über abdomielle Beschwerden, Gelenk- und Knochenschmerzen, Fatigue, Pruritus oder Sicca-Symptomatik (Vetter & Kremer, 2018). Es handelt sich um eine chronische, granulomatöse, immunvermittelte Erkrankung der kleinen Gallenwege, die zum Rückstau von Gallenflüssigkeit sowie Entzündung führt. Unbehandelt kann es zum Gewebsumbau der Leber mit Fibrose, Zirrhose und zur Notwendigkeit einer Transplantation kommen (Strassburg, 2018).

Die Zulassung von OCA basiert auf der randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-III-Studie 747-301 bzw. POISE (Sponsor: Intercept Pharmaceuticals, NCT01473524). In POISE wurde die Gabe von OCA in 10 mg vs. Titration von eingangs 5 mg über ein halbes Jahr auf 5 bis 10 mg während der Monate 7 bis 12 vs. Placebo jeweils *add-on* zur Basistherapie mit UDCA (n=207) bzw. bei deren Unverträglichkeit als OCA-Monotherapie (n=10) verglichen. Eingeschlossen werden konnten Patienten mit PBC und entweder zwölfmonatiger Vortherapie mit UDCA oder bei deren Unverträglichkeit nach dreimonatiger UDCA-Abstinenz. Der Laborparameter alkalische Phosphatase (ALP), der bei PBC frühzeitig ansteigt, musste mindestens 1,67-fach über der oberen Grenze des Normalbereiches (*Upper Limit(s) of Normal*, ULN), oder das Gesamtbilirubin, welches später im Krankheitsverlauf der PBC ansteigt, über ULN jedoch unter der zweifachen ULN liegen. Nicht teilnehmen durften PBC-Patienten mit weiteren Lebererkrankungen wie Hepatitis B oder C, nicht-alkoholischer Steatohepatitis (NASH) oder primär sklerosierender Cholangitis (PSC) (ClinicalTrials.gov, 2011). Den primären Endpunkt nach zwölf Monaten, der die drei Kriterien $ALP < 1,67 \text{ ULN}$, Gesamtbilirubin $\leq \text{ULN}$ und ALP-Senkung $\geq 15\%$ im Vergleich zu Studienbeginn kombiniert, erreichten Patienten im Titrationsarm zu 46 % vs. 47 % im 10 mg-Arm vs. 10 % im Placebo-Arm [$p < 0,001$], wobei die Senkung der ALP hierzu überwiegend beigetragen hat (Nevens et al., 2016). Für einige sekundäre Endpunkte, wie die Laborparameter ALP, konjugiertes Bilirubin, Gamma-Glutamyl-Transferase (γ GGT), Alanin-Aminotransferase (ALT) bzw. Aspartat-Aminotransferase (AST) konnten statistisch signifikante Vorteile gegenüber Placebo zu Monat 12 gezeigt werden, für andere Laborparameter wie Albumin, Prothrombinzeit oder Quick-Wert bzw. *International Normalized Ratio* (INR) hingegen nicht. In Responderanalysen zur ALP-Reduktion $\geq 40\%$ zu Monat zwölf konnte in beiden Verum-Armen bei rund einem Drittel der Patienten ein Vorteil für OCA gezeigt werden (CHMP 2016b).

PBC weist einen langen Krankheitsverlauf auf, sodass nach einer zwölfmonatigen Studie Ergebnisse zu harten Endpunkten, wie der Vermeidung von Lebertransplantationen oder krankheitsbedingten Todesfällen, nicht zu erwarten sind. Während

der Studie trat ein Todesfall in der OCA-Gruppe auf. Neben den Laborparametern als Surrogatendpunkten wurden Daten zur Morbidität mittels 5D-Fragebogen sowie Pruritus *Visual Analogue Scale* (Pruritus VAS) operationalisiert, welche zu Monat 12 nicht statistisch signifikant ausfielen. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) wurden mittels PCB-40 Fragebogen erfasst. In den Kriterien Jucken, Fatigue, emotionale Domäne oder soziale Funktion konnten keine statistisch signifikanten Vorteile für OCA gezeigt werden. Unerwünschte Ereignisse (UE) traten insgesamt häufiger unter Verum, d. h. im 10 mg-Arm 95 % vs. 93 % im Titrations-Arm vs. 90 % unter Placebo auf. Ein unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (UESI) für die EMA war Pruritus, der insbesondere mit mittlerer bzw. schwerer Ausprägung zu 17 % unter Placebo vs. 40 % im Titrations-Arm vs. 49 % unter 10 mg OCA auftrat (CHMP 2016b).

Nach Abschluss der doppelblinden Phase konnten die Teilnehmer der Studie POISE in eine offene Langzeitsicherheitsstudie wechseln, wobei alle Teilnehmer (n = 193) eine erneute dreimonatige Titrationsphase mit 5 mg OCA erfuhren. Daten einer Interimsanalyse bestätigen die Effekte auf die Laborparameter ALP und Gesamtbilirubin, wobei 77 % der Patienten Pruritus sowie 33 % Fatigue als UE berichteten (Trauner et al., 2019). Offen bleibt die Frage zu den Langzeiteffekten von OCA auf den Cholesterinstoffwechsel, insbesondere die Senkung des *high-density-lipoprotein* (HDL) und die Erhöhung des *low-density-lipoprotein* (LDL) durch OCA (Strassburg et al., 2017).




In einem *Editorial* der Originalpublikation der pivotalen Studie werden kritische Fragen zur klinischen Relevanz der Ergebnisse im Hinblick auf Therapieentscheidungen bei Patienten mit PBC ab dem dreizehnten Behandlungsmonat und Jahres-therapiekosten in Höhe von US-\$ 70.000 sowie einer Ansprechrage auf OCA um 50 % aufgeworfen (Pratt, 2016). Ein Leserbrief würdigt die Laborparameter als Surrogatendpunkte kritisch und merkt an, dass bei 50 % der Studienteilnehmer keine Werte zur Lebersteifigkeit vorliegen und nur bei 20 % Werte > 16,9 kPa gemessen wurden (Jindal et al., 2016). Ergebnisse der behördlich beauftragten Studie COBALT werden für das Jahr 2023 erwartet (ClinicalTrials.gov, 2014). Im Rahmen der mündlichen Anhörung des G-BA kam die Frage nach der Ethik des Studiendesigns, d. h. Testung von OCA vs. Placebo bei PBC und zugelassenen Behandlungsalternativen, d. h. UDCA, auf (G-BA, 2017b). Daten der zweiten beauftragten Studie (NCT03633227) zur Bewertung von Pharmakokinetik und Sicherheit bei PBC-Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion werden für Dezember 2022 avisiert (ClinicalTrials.gov, 2018b). Derzeit werden zwei weitere Phase-III-Studien mit OCA zur Therapie der NASH von Intercept Pharma durchgeführt. REGENERATE (NCT02548351) evaluiert den Einfluss von OCA auf Patienten mit Fibrose, wobei Ergebnisse in 2022 erwartet werden (ClinicalTrials.gov, 2015). REVERSE (NCT

03439254) untersucht die Wirkung von OCA bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose, Ergebnisse werden in 2021 erwartet (ClinicalTrials.gov, 2018a).

Am 08.02.2018 informierte der pU mittels Rote-Hand-Brief über die Notwendigkeit der korrekten Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Zirrhose bzw. erhöhten Bilirubinwerten; *Child-Pugh*-Klasse B bzw. C) mit zweimal wöchentlicher anstatt einmal täglicher Gabe. Vorausgegangen waren Berichte über schwere Leberschäden und Todesfälle in Folge von Überdosierung von OCA (Intercept Pharma, 2018). Die FDA informierte bereits am 21.09.2017 mittels *Warning letters* über Leberschäden und Todesfälle unter einer Therapie mit OCA, basierend auf Meldungen des FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (e a-t, 2017).

In der aktuellen S2k-Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, (DGVS) wird in Empfehlung 61 eine individuelle Bewertung des Nutzens einer Zweitlinientherapie mit OCA diskutiert. Im Kommentar folgen Hinweise auf die Alternativen Budesonid bei PBC-AIH-Overlap-Syndrom sowie Fibrate im *off-Label*-Gebrauch. Das Fehlen harter Endpunkte wird von den Leitlinienautoren unterstrichen (Strassburg et al., 2017).

Der G-BA stellt in seinem bis zum 31.10.2023 befristeten Beschluss vom 06.07.2017 zu OCA einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (ZN)** fest. Mit Zulassung als Arzneimittel zur Therapie eines seltenen Leidens wird ein ZN automatisch zuerkannt und nur dessen Ausmaß bewertet, eine reguläre Bewertung erfolgt erst ab Überschreiten eines Jahresumsatzes von 50 Mio. € Im Beschluss des G-BA werden Jahrestherapiekosten in Höhe von 48.728,89 € sowie 1.050 bis 7.350 Patienten mit PBC dokumentiert, hieraus ergibt sich die Notwendigkeit eines zeitnahen regulären Bewertungsverfahrens (G-BA, 2017a). Grundlage der Bewertung des G-BA bildet die pivotale Studie POISE, wobei nur der Titrations- vs. Placebo-Arm analog zur Zulassung vom G-BA berücksichtigt wurde. Desgleichen wurden vom G-BA die OCA-Monotherapie (n = 10) sowie die sich an POISE anschließende LTSE nicht berücksichtigt. Der G-BA begründet seine Entscheidung mit dem Mangel signifikanter Unterschiede patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität, dem Vorliegen signifikanter Unterschiede zuungunsten von OCA bei Nebenwirkungen, insbesondere UE, SUE sowie Pruritus und der fehlenden Validierung der für OCA günstigen Labor-/Surrogatparameter AP- bzw. Bilirubinkonzentration. Die Befristung der Gültigkeit ergibt sich aus der laufenden Studie COBALT, deren Ergebnisse im Jahr 2023 erwartet werden (G-BA, 2017c).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen
 <p>Farnesoid-X-Rezeptor (FXR) Agonist mit Zulassung zur Zweitlinienbehandlung der PBC in Kombination mit Standardtherapie UDCA oder bei UDCA-Unverträglichkeit eine OCA-Monotherapie</p>	 <p>Langzeitdaten fehlen zu Mortalität, Morbidität und HRQoL, UAW-Profil ungünstig; RHB zur Dosierung sowie bereits Auftreten schwerer UAW bzw. Todesfällen unter Therapie</p>
	 <p>keine Kostenbewertung, 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 et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescribe	PZ
A	Umstrittenes Therapieprinzip	–	Not acceptable	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel Obeticholsäure	5 – 10 mg 1x tgl.	365	36.980,41 €
a) nicht zirrhotisch bzw. Child-Pugh Klassifikation A	5 – 10 mg 1x tgl	365	36.980,41 €
b) dekompensierte Zirrhose bzw. Child-Pugh B oder C	5 – 10 mg 1 – 2x wöch.	52 – 104	5.268,64 € – 10.536,88 €
Basistherapie Ursodesoxycholsäure 14 +/-2 mg je kg KG	924 – 1.232 mg tgl.	365	419,75 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020
Ergänzende Dosierungen anhand des Rote-Hand-Briefs

Versorgungsanalysen

Ab Markteintritt im Januar 2017 nehmen sowohl Verbrauch als auch Bruttoumsatz im ersten Jahr auf bis 108.000 € bzw. 470 DDD im Dezember 2017 zu. Bedingt durch den Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V wird eine deutliche Preisreduktion um 21 % im Februar 2018 mit rund 76.000 € bei 455 DDD sichtbar. Das Maximum des Auswertungszeitraums liegt im Oktober 2018 mit 187.000 € sowie 1.060 DDD. Nach Ende des Auswertungszeitraums folgen zwei weitere Preissenkungen, zum 15.01.2019 um 28 % sowie zum 15.01.2020 um 33 % im Vergleich zum Markteintritt.

Abbildung 4.23: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Obeticholsäure nach Monaten (2017 – 2018)



Quellen

atd – arznei-telegramm Datenbank (2019). Wirkstoff: Obeticholsäure. <https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?art=mono&nummer=BHQD&ord=uaw>, letzter Zugriff: 06.07.2018.

Lauer-Fischer (2020). Lauer-Taxe Online 4.0. Obeticholsäure. <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 01.05.2020.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2016a). Ocaliva. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ocaliva>, letzter Zugriff: 10.07.2019.

- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2016b). Ocaliva.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ocaliva>, letzter Zugriff: 28.05.2020.
- ClinicalTrials.gov (2011). Phase 3 Study of Obeticholic Acid in Patients With Primary Biliary Cirrhosis (POISE).
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01473524?term=obeticholic&draw=3&rank=16>, letzter Zugriff: 28.05.2020.
- ClinicalTrials.gov (2014). Phase 4 Study of Obeticholic Acid Evaluating Clinical Outcomes in Patients With Primary Biliary Cholangitis (COBALT).
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02308111?term=obeticholic+COBALT&cond=pub&draw=2&rank=1>, letzter Zugriff: 28.05.2020.
- ClinicalTrials.gov (2015). Randomized Global Phase 3 Study to Evaluate the Impact on NASH With Fibrosis of Obeticholic Acid Treatment (REGENERATE).
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02548351?term=obeticholic+acid&phase=2&draw=2&rank=1>, letzter Zugriff: 28.05.2020.
- ClinicalTrials.gov (2018a). Study Evaluating the Efficacy and Safety of Obeticholic Acid in Subjects With Compensated Cirrhosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis (REVERSE).
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03439254?term=obeticholic+acid&phase=2&draw=2&rank=2>, letzter Zugriff: 28.05.2020.
- ClinicalTrials.gov (2018b). Study of OCA Evaluating Pharmacokinetics and Safety in Patients With PBC and Hepatic Impairment.
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03633227?term=Interventional+study+747-401&draw=2&rank=1>, letzter Zugriff: 02.06.2020.
- ClinicalTrials.gov (2020). Search: obeticholic acid Phase 2. Also searched for INT-747 and 6ECDCA.
https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=obeticholic+acid&age_v=&gndr=&type=&rslt=&phase=1&Search=Apply, letzter Zugriff: 28.05.2020.
- COMP – Committee for Orphan Medicinal Products (2010). EU/3/10/753. Public summary of opinion on orphan designation - 6alpha-ethyl-chenodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/10/753-public-summary-opinion-orphan-designation-6alpha-ethyl-chenodeoxycholic-acid-treatment-primary_en.pdf
- a-t – arznei-telegramm (2017). Tödliche Leberschäden unter Obeticholsäure (OCALIVA) gegen primäre biliäre Cholangitis.
https://www.arznei-telegramm.de/html/2017_10/1710412_01.html, letzter Zugriff: 28.05.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2020). Download medicine data. [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data#european-public-assessment-reports-\(epar\)-section](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data#european-public-assessment-reports-(epar)-section), letzter Zugriff: 28.05.2020.
- FDA – Food and Drug Administration (2016). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs.
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>, letzter Zugriff: 28.05.2020.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer: 53–148.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017a): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obeticholsäure. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/276/#beschluesse>, letzter Zugriff: 28.05.2020.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017b): Mündliche Anhörung gemäß § 5. Kapitel §19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. hier: Wirkstoff Obeticholsäure. https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-276/2017-05-22_Wortprotokoll_Obeticholsaeure_D-269.pdf, letzter Zugriff: 28.05.2020.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017c): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln

mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Obeticholsäure. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4455/2017-07-06_AM-RL-XII_Obeticholsaeure_D-269_TrG.pdf, letzter Zugriff: 28.05.2020.

- Intercept Pharma (2018). OCALIVA® ▼ (Obeticholsäure) Wichtige Informationen für verschreibende Ärzte. Verdeutlichung der differenzierten Dosierungsempfehlungen von OCALIVA bei Patienten mit primär biliärer Cholangitis (PBC) mit mittel-schwerer und schwerer Einschränkung der Leberfunktion. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2018/20180209.pdf>, letzter Zugriff: 28.05.2020.
- Jindal A, Gupta A & Sarin S (2016). Correspondence - Obeticholic acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 375 (20): e41.
- Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P et al. (2016). A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. POISE. *N Engl J Med* 375 (7): 631–643.
- Pratt DS (2016). Primary Biliary Cholangitis--A New Name and a New Treatment. *N Engl J Med* 375 (7): 685–687.
- Prescrire Int. (2018). obeticholic acid (OCALIVA®) and primary biliary cholangitis. Severe adverse effects and no proven efficacy. *Prescrire International* 27(197): 234-235.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2017). Obeticholsäure - Ocaliva. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/obeticholsaeureocalivar292017/>, letzter Zugriff: 28.05.2020.
- Strassburg CP (2018). Moderne Therapie der primär biliären Cholangitis. *Internist* 59 (1): 105–112.
- Strassburg P, Beckebaum S, Geier A, Gotthardt D, Klein R, Melter M et al. (2017). S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen. AWMF-Reg.Nr. 021-27. *Z Gastroenterol* 55 (11): 1135–1226.
- Trauner M, Nevens F, Shiffman ML, Drenth JPH, Bowlus CL, Vargas V et al. (2019). Long-term efficacy and safety of obeticholic acid for patients with primary biliary cholangitis. 3-year results of an international open-label extension study. *Lancet, J Gastroenterol Hepatol* 4 (6): 445–453.
- Vetter M, Kremer AE (2018). Primär biliäre Cholangitis – etablierte und neue Therapien. *Der Internist* 59 (6): 544–550.
- Weiß J, Rau M & Geier A (2014). Non-alcoholic fatty liver disease. Epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 111 (26): 447–452.

4.24 Reslizumab

Handelsname: Cinquaero®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Add-on bei schwerem eosinophilem Asthma	Teva
ATC-Code: R03DX08	Markteinführung: Januar 2017
Darreichungsform: Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.	DDD: 7,1 mg P ▼

Bewertung

Mit Reslizumab (Cinquaero®) steht zusätzlich zu Mepolizumab seit Januar 2017 in Deutschland ein zweiter Interleukin-5-Inhibitor für die Behandlung von Patienten mit schwerem Asthma, das mit Standardtherapeutika nicht ausreichend kontrolliert werden kann, zur Verfügung. Der humanisierte monoklonale Antikörper bindet mit hoher Affinität und Spezifität an Interleukin-5 (IL-5), ein Zytokin, das maßgeblich die Aktivität eosinophiler Granulozyten reguliert. Bei etwa 50 % der Patienten mit schwerem Asthma ist die Anzahl der Eosinophilen in Blut und Gewebe erhöht und dient daher als Biomarker zur Phänotypisierung der Erkrankung (Fajt & Wenzel, 2017). Der Wirkstoff Reslizumab soll die Bindung von IL-5 an seinen Rezeptor verhindern, um die Aktivität der Eosinophilen zu vermindern und somit eine bessere Kontrolle des Asthmas zu erreichen (Teva, 2019).

Der Wirkstoff durchlief ein zentralisiertes Zulassungsverfahren und wurde im August 2016 von der Europäischen Kommission als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma zugelassen, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (*Inhaled Corticosteroids*, ICS) plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist (EMA, 2016). Reslizumab wird im Abstand von 4 Wochen als intravenöse Infusion verabreicht. Die Dosierung ist abhängig vom Körpergewicht (siehe Fachinformation). Eine Entscheidung, die Therapie fortzusetzen, sollte auf Grundlage des Schweregrads der Erkrankung sowie dem Ausmaß der Kontrolle der Exazerbationen mindestens einmal jährlich getroffen werden. Die Wirksamkeit ist für Patienten mit Asthma Schweregrad 4 und 5 (nach GINA) mit Eosinophilie $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$ belegt (Teva, 2019).

Grundlegend für die europäische Zulassung waren die Ergebnisse zweier multi-zentrischer, 1:1-randomisierter, doppelblinder, kontrollierter Phase-III-Studien 3082 (Sponsor: Teva, C38072/3082, NCT01287039) und 3083 (Sponsor: Teva, C38072/3083, NCT01285323). Die Studien untersuchten die *Add-on*-Therapie von Reslizumab in einer Dosierung von 3,0 mg/kg Körpergewicht alle vier Wochen im Vergleich zu Placebo über eine Behandlungsdauer von 52 Wochen. Studie 3082 schloss 480, Studie 3083 460 Patienten zwischen zwölf und 75 Jahren mit refraktä-

rem Asthma ein, die innerhalb der letzten zwölf Monate mindestens eine Exazerbation erlitten hatten und zudem $\geq 400 \mu\text{l}^{-1}$ Eosinophile aufwiesen. Als Exazerbation ist die Verschlechterung der Lungenfunktion oder Asthmasymptome definiert, die eine OCS-Stoßtherapie über mehr als drei Tage, mindestens die Verdopplung der ICS Dosis oder die Konsultation eines Arztes erfordert oder zu Hospitalisierung führt. Die Asthmamedikation der Studienteilnehmer musste während einer 30tägigen Screeningphase stabil sein und konnte zusätzlich zu hochdosierten ICS auch dauerhaft bis zu 10 mg Prednisolon-äquivalent täglich beinhalten. Eine Anpassung der bestehenden Medikation im Studienverlauf war einschließlich dessen Dosierung in den Studienprotokollen nicht vorgesehen. Primäre Endpunkte der Studien waren die Häufigkeit von Exazerbationen und einige Lungenfunktionsparameter, eine mehr als 20%ige Verringerung der Einsekundenkapazität (FEV1), eine Verringerung der maximalen expiratorischen Atemstromstärke (*Peak Expiratory Flow Rate*, PEFr) um mehr als 30 % und die Verschlechterung der Symptomatik. In beiden Studien waren Exazerbationsraten im adjustierten Vergleich im Reslizumab-Arm gegenüber Placebo etwa um die Hälfte reduziert: In 3082 0,90 vs. 1,80 RR: 0,5 (KI 95 % [0,37; 0,67]), $p < 0,0001$ und in 3083 0,86 vs. 2,12, RR: 0,40 (KI 95 % [0,2819; 0,59]), $p < 0,0001$. Patienten, die aufgrund einer Exazerbation OCS benötigten, profitierten in höherem Ausmaß von Reslizumab. Die Exazerbationsrate betrug 62 % vs. 46 % in 3082 und 75 % vs. 55 % in 3083. In beiden Studien wurde die HRQoL mit dem *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) gemessen. Klinisch relevante Verbesserungen liegen nicht vor (Castro et al., 2015). Die fehlende Verblindung der Ergebnisevaluation birgt das Risiko für eine Verzerrung. Die Subgruppenanalyse ergibt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Erkrankungsalter. Patienten unter 40 Jahren profitierten in geringerem Ausmaß als ältere Patienten, RR: 0,25 (KI 95 % [0,16; 0,4]) vs. RR: 0,58 (KI 95 % [0,44; 0,76]) (Brusselle et al., 2017). Das häufigste UE in 3082 und 3083 war „Asthma“, 39,6 % in der Placebo- und 22,5 % in der Reslizumab-Gruppe. Aus den zugehörigen Publikationen geht nicht hervor, ob der Wirksamkeitsendpunkt „Exazerbation“ mit erfasst ist. Falls ja, wäre das eine Erklärung dafür, dass diese UE in der Placebogruppe häufiger beobachtet wurde. Weitere häufige UE waren Nasopharyngitis (14,1 % Placebo vs. 10,0 % Reslizumab) und Infektionen der oberen Atemwege (9,8 % Placebo vs. 9,3 % Reslizumab). Als besondere Risiken identifiziert der CHMP anaphylaktische Reaktionen, die in drei Fällen auf die Behandlung mit Reslizumab zurückgeführt werden. Der CHMP sieht zudem Hinweise für ein erhöhtes Risiko maligner Erkrankungen. Vergleiche mit Daten epidemiologischer Register ergaben keine signifikante Häufung, dennoch beauftragte der CHMP den pU diesen Aspekt in Sicherheitsstudien zu beobachten (EMA, 2016).

Zudem liegen die Daten der Lungenfunktionsstudie 3081 (C38072/3081, Sponsor: Teva, NCT01270464) vor, die der Dosisfindung diente. 3081 ist eine multizentri-

sche, 1:1:1-randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, die in einem dreiarmligen Design zwei Reslizumab-Dosierungen, 0,3 und 3 mg/kg KG, mit Placebo vergleicht. Primärer Endpunkt war die Veränderung der FEV1 nach 16 Wochen (gleich vier Applikationen) im Vergleich zum Ausgangswert. Gegenüber Placebo verbesserte sich die FEV1 mit 0,3 mg/kg KG Reslizumab nicht signifikant um 115 ml (KI 95 % [16; 215]), $p = 0,0237$. 3 mg/kg KG erhöhten hingegen signifikant die FEV1 um 160 ml (KI 95 % [60; 259]) $p = 0,0018$ (Bjermer et al., 2016). Unsicher ist jedoch die klinische Relevanz des Ergebnisses, denn der untere Effektschätzer liegt unterhalb der minimal klinisch relevanten Verbesserung (*Minimal Clinically Important Difference*, MCID) von 100 bis 200 ml (Tepper et al., 2012).

Im Europäischen Bewertungsbericht wurden aus den drei Studien alle Daten zu adolescenten Teilnehmern, zwischen zwölf und 17 Jahren, zusammengefasst ($n = 39$). Die Analyse zeigt, dass diese Patienten nicht von der Add-on-Behandlung profitieren. Das HR für Exazerbationen beträgt 2,09. Weitere Daten für Patienten ab zwölf Jahren generieren zwei multizentrische, 1:1-randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien 30025 (C38072-AS-30025, Sponsor: Teva, NCT02452190) und 30027 (C38072-AS-30027, Sponsor: Teva, NCT02501629). Untersucht wurde die Wirkung einer subkutan verabreichten Fixdosis von 110 mg Reslizumab gegenüber Placebo über einen Zeitraum von 52 Wochen. Bei 30025 ($n = 468$) handelt es sich um eine Exazerbationsstudie, primärer Wirksamkeitsendpunkt in 30027 ($n = 177$) war die prozentuale Reduktion der täglichen OCS-Dosis. Beide Studien waren Teil eines vom pU initiierten Programms mit der Zielstellung die Zulassung für die subkutane Applikation zu erreichen (CHMP, 2018). Dies gelang nicht: Im Ergebnis war die Wirksamkeit von Reslizumab gegenüber Placebo nicht signifikant überlegen, das RR der Exazerbationsrate beträgt 0,79 (KI 95 % [0,56; 1,12]), $p = 0,19$, das OR für die OCS-Reduktion entspricht 1,23 (KI 95 % [0,702; 2,157]) (Bernstein et al., 2020). Die Autoren führen dieses Ergebnis auf die körperrgewichtabhängige Pharmakokinetik von Reslizumab zurück. Die zugelassene Dosierung für die intravenöse Applikation erfolgt körperrgewichtbezogen. In 30025 wogen die Patienten im Mittel 76 kg. Die zulassungsgemäße Dosierung bei 76 kg Körpergewicht beträgt 225 mg, dem Zweifachen der getesteten subkutanen Fixdosis von 110 mg. Im Rahmen des Sicherheitsmanagements forderte der CHMP eine Stellungnahme des pU zu den in 30025 und 30027 beobachteten Effekten. Der pU initiierte die Simulationsstudie 30066 (C38072-AS-30066, Sponsor: Teva, NCT03052725), um mögliche Kovariaten zu identifizieren. Im Vergleich zur Infusion wirkte sich das Körpergewicht bei subkutaner nicht gewichtadjustierter Applikation stärker auf die Plasmaspiegel aus und führte zu einer geringeren Bioverfügbarkeit (CHMP, 2018). Anders als die IL-5-Antikörper Mepolizumab und Benralizumab, die subkutan und inzwischen auch als Fertipgen verfügbar sind, ist bei Reslizumab die intravenöse Applikation obligatorisch.

Den therapeutischen Stellenwert von Reslizumab und anderen IL-5-Antikörpern sieht die aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie (NVL)-Asthma für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma der Stufe 5 unter Berücksichtigung der Eosinophilenzahl (AWMF, 2018). Leitlinienautoren bevorzugen keinen der drei IL-Inhibitoren, Reslizumab, Mepolizumab oder Benralizumab. *Head-to-Head*-vergleichende Studien der IL-5-Inhibitoren liegen nicht vor. In einer Übersichtsarbeit von Agache und Kollegen (2020) ist Reslizumab ähnlich wirksam wie Mepolizumab oder Benralizumab.

In seinem Beschluss vom 6. Juli 2017 bewertet der G-BA den Zusatznutzen nach § 35a SGB V von Reslizumab für die *Add-on*-Therapie bei Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hoher ICS-Dosen und einem weiteren Controller unkontrolliert ist. Die zVT umfasste verschiedene Strategien zur patientenindividuellen Therapieeskalation mit hochdosierten ICS und LABA ggf. in Kombination mit Tiotropium, Omalizumab oder/und kurzzeitig OCS in niedrigst-wirksamer Dosis. Der pU legte Auswertungen der zulassungsrelevanten Phase-III-Studien 3082 und 3083 vor, die beide nach einem vergleichbaren Protokoll durchgeführt wurden. Sie untersuchten Reslizumab in einer Dosierung von 3,0 mg/kg KG i.v. im Vergleich zu Placebo über eine Behandlungsdauer von 52 Wochen. In seiner Bewertung differenziert der G-BA im Anwendungsgebiet zwei relevante Patientengruppen, die sich in Krankheitsstabilität und OCS-Modus unterscheiden. Aus Sicht des G-BA ist die zVT für „Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, und die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit OCS behandelt werden“ in 3082 und 3083 nicht umgesetzt. Für diese Patientengruppe liegt **kein Beleg für einen Zusatznutzen** vor. Für Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit OCS behandelt werden, sieht der G-BA die zVT ausreichend umgesetzt. Vorteilhafte Effekte liegen für die Endpunktkategorie Morbidität vor. Die Analyse zeigt, dass in beiden Studien die bestehende OCS-Therapie im Reslizumab-Arm in geringerem Ausmaß als im Kontrollarm erhöht wurde. Das impliziert ein geringeres Risiko für potentiell schwerwiegende Langzeit-Nebenwirkungen der OCS unter Reslizumab. Untermauert wird dieser Vorteil durch numerisch weniger klinische Asthmaexazerbationen in den Reslizumab-Armen. Angesichts bestehender Unsicherheiten zur adäquaten Umsetzung der zVT sieht der G-BA in der Gesamtschau einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** (G-BA, 2017). Der G-BA befristete diesen Beschluss für „Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, und die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit OCS behandelt werden“ bis zum 31. Juli 2020, um dem pU die Möglichkeit einzuräumen, weitere aktuellere

Daten vorzulegen, die die zVT berücksichtigen. Am 6. Dezember 2019 hob der G-BA die Befristung mit der Begründung auf, dass die ursprüngliche zVT aufgrund neuer medizinisch-wissenschaftlicher Erkenntnisse und Therapieoptionen im Anwendungsgebiet nicht mehr sachgerecht sei (G-BA, 2018a).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiterer Antikörper gegen Interleukin-5	 geringer ZN für Patienten, die über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig OCS erhalten, kein ZN für Patienten, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit OCS behandelt werden	 teurer als zVT, nur gegenüber Omalizumab teilweise günstiger

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Variante ohne besonderen Stellenwert	–	Not acceptable	Analogpräparat

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Reslizumab	1x alle 4 Wochen 225 mg	13	17.394,13 €
+ ICS + LABA			
Budesonid	400 µg 2x tgl.	365	154,74 €
Formoterol	24 – 28 µg 1 – 2x tgl.	365	251,16 € – 502,32 €
+ ICS-LABA-Fixkombination			
Fluticason/Vilanterol	184/22 µg 1x tgl.	365	556,22 €
+ OCS			
Prednison	5 – 15 mg 1x tgl.	Patientenindividuell, max. 365	Patientenindividuell, max. 144,87 €
Prednisolon	5 – 15 mg 1x tgl.	Patientenindividuell, max. 365	Patientenindividuell, max. 112,13 €
+ LAMA			
Tiotropium	5 µg 1x tgl.	365	775,71 €
Vergleichstherapie			
+ ICS + LABA			
Budesonid	400 µg 2x tgl.	365	154,74 €

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
Formoterol + ICS-LABA-Fixkombination	24 – 28 µg 1 – 2x tgl.	365	251,16 € – 502,32 €
Fluticason/ Vilanterol + OCS	184/22 µg 1x tgl.	365	556,22 €
Prednison	5 – 15 mg 1x tgl.	Patientenindividuell, max. 365	Patientenindividuell, max. 144,87 €
Prednisolon	1x tgl. 5 – 15 mg	Patientenindividuell, max. 365	Patientenindividuell, max. 112,13 €
+ LAMA			
Tiotropium	1x tgl. 5 µg	365	775,71 €
Anti-IgE-Antikörper			
Omalizumab ¹	1x 75 mg alle 2 Wochen oder 150 mg alle 4 Wochen	13 – 26	3.487,51 € – 51.231,96 €
Anti-IL-5-Antikörper			
Mepolizumab ²	1x 100 mg alle 4 Wochen	13	16.200,98 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

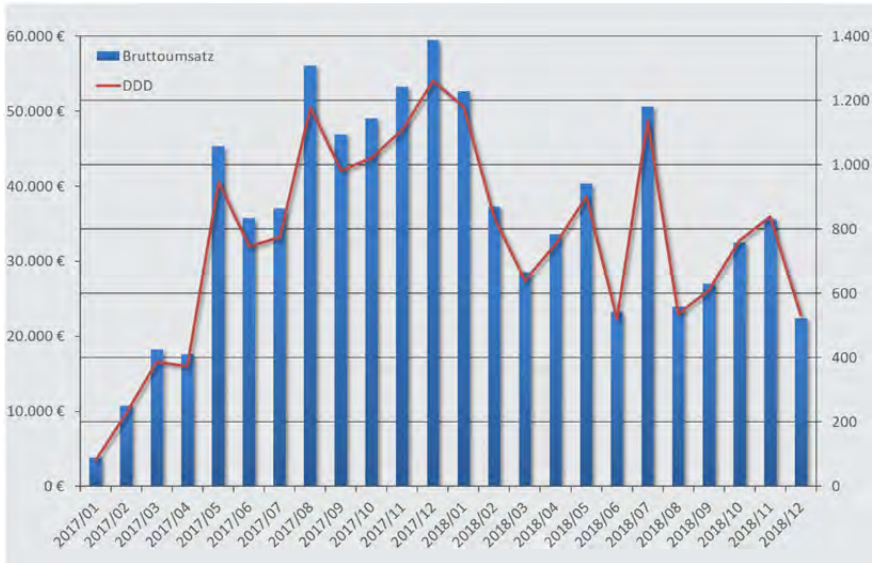
¹ Lt. Fachinformation sollte Omalizumab nur bei Patienten mit IgE-vermittelten Asthma eingesetzt werden

² nicht im G-BA-Beschluss zu Reslizumab, seit Verfahren zu Benralizumab ist Mepolizumab Teil der zVT im Anwendungsgebiet (G-BA, 2018b)

Versorgungsanalysen

Nach Markteintritt am 15. Januar 2017 steigen die Verordnungsvolumina bis Dezember 2017 auf den Maximalwert im dargestellten Zeitraum von 1.262 DDD. Trotz einiger Ausreißer sind die Verordnungen in 2018 insgesamt rückläufig. Im Vergleich zum Vorjahr werden im Dezember 2018 50 % weniger DDD verordnet. Diese Entwicklung könnte mit dem Markteintritt des IL-5-Inhibitors Benralizumab zusammenhängen, der seit 15. Februar 2018 in Deutschland verfügbar ist. Wie Reslizumab ist auch Benralizumab als *Add-on* für erwachsene Patienten mit refraktärem schwerem eosinophilem Asthma zugelassen (AstraZeneca, 2019). Zum Konkurrenzdruck trägt bei, dass Benralizumab in der Erhaltungsphase ein Dosierungsintervall von acht Wochen benötigt und s.c. appliziert wird, Reslizumab hingegen alle vier Wochen und dann i.v. verabreicht wird. Diese Vereinfachung könnte Verordner und Patienten dazu motivieren, Benralizumab vorzuziehen. Der Erstattungsbetrag trat zum 1. Januar 2018 in Kraft, wodurch die Kosten um etwa 6,5 % sanken.

Abbildung 4.24: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Reslizumab nach Monaten (2017 – 2018)



Quellen

Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW et al. (2020). Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.14221>, letzter Zugriff: 24.06.2020.

AMB – Arzneimittelbrief (2019). Aktualisierte Nationale Versorgungsleitlinie Asthma veröffentlicht. Arzneimittelbrief 53: 01.

AstraZeneca (2019). Fachinformation Fasenra® 30 mg. Fasenra® 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Fasenra® 30 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, link, letzter Zugriff: 30.04.2020.

a-t – arznei-telegramm (2020). Arzneimitteldatenbank. Wirkstoff Reslizumab. <https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=BFEC&ord=uaw>, letzter Zugriff: 30.04.2020.

Bernstein JA, Virchow JC, Murphy K, Maspero JF, Jacobs J, Adir Y, et al. (2020). Effect of fixed-dose subcutaneous reslizumab on asthma exacerbations in patients with severe uncontrolled asthma and corticosteroid sparing in patients with oral corticosteroid-dependent asthma: results from two phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med* 8 (5): 461-474.

Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M (2016). Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest* 150 (4): 789-798.

Brusselle G, Germinaro M, Weiss S & Zangrilli J (2017). Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 43: 39-45.

- Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P et al. (2015). Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 3 (5): 355-366
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2018). CHMP Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/taxotere-h-c-73-p46-0037-epar-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 30.04.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2016). Assessment report. CINQAERO, INN-reslizumab. link fehlt, letzter Zugriff: 30.04.2020.
- Fajt ML & Wenzel SE (2017). Development of New Therapies for Severe Asthma. *Allergy, asthma & immunology research* 9 (1): 3-14.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Reslizumab, https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4458/2017-07-06_AM-RL-XII_Reslizumab_D-271_TrG.pdf, letzter Zugriff: 30.04.2020.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018a). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Reslizumab. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5459/2018-12-06_AM-RL-XII_Reslizumab_D-271_TrG.pdf, letzter Zugriff: 30.04.2020.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018b). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Benralizumab. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5169/2018-08-02_AM-RL-XII_Benralizumab_D-341_TrG.pdf, letzter Zugriff: 30.04.2020.
- Prescrire Int. (2018). Drugs in 2017: a brief review. *Prescrire International* 27: 192.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung (2019). Reslizumab|Cinqaero®|28|2017. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/reslizumabcinqaeror282017/>, letzter Zugriff: 24.06.2020
- Tepper RS, Wise RS, Covar R, Irvin CG, Kerckmar CM, Kraft M et al. (2012). Asthma outcomes: pulmonary physiology. *J Allergy Clin Immunol.* 129 (3): 65-87.
- Teva (2019). Fachinformation CINQAERO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, link, letzter Zugriff: 30.04.2020.

4.25 Ribociclib

Handelsname: Kisquali®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Hormonrezeptor-positiver, HER2-negativer fortgeschrittener Brustkrebs	Novartis
ATC-Code: L01XE42	Markteinführung: September 2017
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 0,45 g O ▼

Bewertung

Ribociclib (Kisquali®) wurde im August 2017 zentral durch die Europäische Kommission zugelassen. Ribociclib ist der zweite zugelassene Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK) 4 und 6. Werden die beim Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom vermehrt aktivierten CDK4 und CDK6 gehemmt, nehmen Zellproliferation sowie Resistenzentwicklung ab.

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

Palbociclib wird zyklisch angewendet: Die empfohlene Dosierung in den ersten drei Wochen liegt bei 600 mg (entsprechend drei Filmtabletten) einmal täglich, gefolgt von einer Einnahmepause von sieben Tagen (3/1-Schema). Eine Dosisanpassung, eine Therapiepause oder Abbruch der Behandlung kann aufgrund von schweren oder nicht tolerierbaren Nebenwirkungen erforderlich werden (EMA, 2020).

Der Zulassung liegt die pivotale, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische, Phase-III-Studie MONALEESA-2 zugrunde. Daran nahmen 668 postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem rekurrendem oder metastasiertem Brustkrebs teil, die zuvor keine systemische Therapie gegen die fortgeschrittene Erkrankung bekommen hatten. Sie erhielten eine Behandlung mit dem Aromatase-Inhibitor Letrozol in einer Dosierung von 2,5 mg pro Tag und zusätzlich entweder Placebo oder Ribociclib. Die Einnahme von Ri-

bociclib erfolgte zyklisch: Über drei Wochen lag die Dosierung von Ribociclib bei 600 mg täglich, gefolgt von einer Einnahmepause von sieben Tagen (3/1-Schema).

Primärer Endpunkt war progressionsfreies Überleben (PFS), als wichtigster sekundärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben (OS) ausgewertet. Weitere sekundäre Endpunkte umfassten unter anderem die gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL), erhoben mit krebsspezifischen und brustkrebsspezifischen Fragebögen (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life of Cancer Patients*, EORTC QLQ-C30, und *Quality of Life of Breast Cancer Patients*, EORTC QLQ-BR23). Der europäische Beurteilungsbericht (EPAR) enthält Studienergebnissen zu zwei verschiedenen Datenschnitten, die später getrennt publiziert wurden (Datenschnitt 29.01.2016 (Hortobagyi et al., 2016; Verma et al., 2018), Datenschnitt 02.01.2017 (Hortobagyi et al., 2018)).

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 26,4 Monaten lag das PFS mit Ribociclib signifikant höher als mit Placebo (HR = 0,57), dabei betrug die mediane Dauer des PFS in der Kontrollgruppe 16 Monate, in der Ribociclib-Gruppe 25,3 Monate. Zur Bewertung des OS lagen zu diesem Zeitpunkt keine ausreichenden Daten vor. Im EPAR wird ein Hinweis auf einen OS-Vorteil mit Ribociclib konstatiert (HR 0,75, allerdings nicht statistisch signifikant). Hinsichtlich der Lebensqualität fand sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (EMA, 2017).

Nach der Erstzulassung wurden weitere Studien mit prä- und perimenopausalen Frauen (MONALEESA-7) beziehungsweise bei postmenopausalen Frauen in der Kombination mit Fulvestrant (MONALEESA-3) durchgeführt, die in eine Erweiterung der Zulassung im November 2018 mündeten.

An der randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie MONALEESA-7 nahmen 672 prä- bzw. perimenopausale Frauen teil, die an Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs erkrankt waren. Sie durften vorab keine endokrine Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben, die Behandlung mit maximal einem Chemotherapie-Regime war erlaubt.

Alle Teilnehmerinnen erhielten eine Behandlung mit Goserelin (3,6 mg subkutan an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus) zur ovariellen Suppression, und außerdem entweder Tamoxifen (20 mg täglich) oder einen Aromatase-Inhibitor (Letrozol 2,5 mg oder Anastrozol 1 mg pro Tag). Die Hälfte der Frauen bekam zusätzlich Placebo, die andere Hälfte Ribociclib. Die Einnahme von Ribociclib erfolgte zyklisch: Über drei Wochen lag die Dosierung von Ribociclib bei 600 mg täglich, gefolgt von einer Einnahmepause von sieben Tagen (3/1-Schema).

Primärer Endpunkt war PFS, wichtigster sekundärer Endpunkt OS. Als weiterer sekundärer Endpunkt wurde die Zeit bis zu einer mindestens zehnpromzentigen Verschlechterung der QoL erhoben, gemessen mit dem krebstspezifischen Fragebogen der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC QLQ-C30). Im europäischen Beurteilungsbericht liegen die Ergebnisse bis zum Datenschnitt 20.08.2017 vor, die auch publiziert wurden (Tripathy et al., 2018). Zu einem späteren Zeitpunkt wurden die Ergebnisse mit Datenschnitt 30.11.2018 veröffentlicht (Im et al., 2019).

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 19,2 Monaten lag das PFS in der Ribociclib-Gruppe bei 23,8 Monaten, in der Placebogruppe bei 13 Monaten. Der Unterschied zwischen den Gruppen war mit einem HR von 0,55 statistisch signifikant. Für die Bewertung des OS lagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht genügend Daten vor (Tripathy et al., 2018). Die mediane Zeit bis zu einer mindestens zehnpromzentigen Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lag bei 21,2 Monaten in der Placebogruppe, in der Ribociclib-Gruppe war der Median noch nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (HR = 0,7). Zum Zeitpunkt des späteren Datenschnitts betrug das mediane Gesamtüberleben in der Placebogruppe 40,9 Monate, in der Ribociclib-Gruppe war der Median noch nicht erreicht (Im et al., 2019).

An der randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie MONALEESA-3 nahmen 726 postmenopausale Frauen teil, die an Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs erkrankt waren. Sie durften vorab höchstens ein endokrines Behandlungsregime für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben.

Die Teilnehmerinnen wurden im Verhältnis 2:1 den Vergleichsgruppen zugeteilt: In beiden Studienarmen erhielten die Frauen 500 mg Fulvestrant intramuskulär am Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus und zusätzlich im ersten Zyklus eine weitere Dosis an Tag 15. Zusätzlich wurden sie entweder mit Placebo oder mit Ribociclib behandelt. Die Einnahme von Ribociclib erfolgte zyklisch: Über drei Wochen lag die Dosierung von Ribociclib bei 600 mg täglich, gefolgt von einer Einnahmepause von sieben Tagen (3/1-Schema).

Primärer Endpunkt war das PFS, zu den sekundären Endpunkten gehörte das OS sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem krebstspezifischen Fragebogen der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC QLQ-C30). Die Ergänzung zum europäischen Beurteilungsbericht enthält Daten bis zum Datenschnitt 03.11.2017, die in dieser Form auch publiziert wurden (Slamon et al., 2018). Eine weitere Publikation enthält die Ergebnisse zum Datenschnitt 03.06.2019 (Slamon et al., 2020).

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 20,4 Monaten lag das PFS in Ribociclib-Gruppe bei 20,5 Monaten, in der Placebogruppe bei 12,8 Monaten. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (HR = 0,59). Zu diesem Zeitpunkt lagen für den Endpunkt OS keine ausreichenden Daten vor (Slamon et al., 2018). Zum Zeitpunkt des späteren Datenschnitts waren die Daten für das PFS nahezu unverändert (im Median in der Ribociclib-Gruppe bei 20,6 Monaten, in der Placebogruppe bei 12,8 Monaten, HR = 0,59). Das mediane OS lag in der Placebogruppe bei 40 Monaten, in der Ribociclib-Gruppe war der Median noch nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (HR = 0,72). Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen (Slamon et al., 2020).

Als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse traten in den Zulassungsstudien Infektionen, Neutropenie, Leukopenie, Kopfschmerzen, Husten, Übelkeit, Erschöpfung, Durchfall, Erbrechen, Verstopfung, Hautausschlag und Haarausfall auf. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen (Grad 3/4) waren Infektionen Neutropenie, Leukopenie, Anämie, abnormale Leberfunktionstests, Lymphopenie, Hypophosphatämie und Erbrechen. Als weitere wichtige Risiken wurden eine hepatobiliäre Toxizität, erhöhte Kreatininwerte im Blut sowie eine verlängerte QT-Zeit erkannt. Im Februar 2020 wurde in die Fachinformation ein Hinweis auf das Risiko für eine toxische epidermale Nekrolyse aufgenommen. Bei Anzeichen für schwerwiegende Hautreaktionen wie ausgedehnter Hautausschlag, auch mit Blasenbildung oder Schleimhautschädigungen sollte Ribociclib unverzüglich abgesetzt werden (EMA, 2017, 2020).

Die frühe Nutzenbewertung für Ribociclib wurde für vier Subgruppen von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Brustkrebs vorgenommen, für die jeweils verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt wurden. Entsprechend der Entwicklung der Zulassung gab es mehrere Verfahren zur frühen Nutzenbewertung. Ursprünglich wurde der Zusatznutzen für die Kombination mit einem Aromatase-Hemmer bei postmenopausalen Frauen mit Beschlussfassung im März 2018 bewertet (G-BA, 2018), später erfolgte die Nutzenbewertung für prä- und perimenopausale Frauen sowie für die Kombination mit Fulvestrant mit Beschlussfassung im Juli 2019 (G-BA, 2019).

Für alle Teilpopulationen und Kombinationen stellte der G-BA bisher **keinen Zusatznutzen** von Ribociclib fest (Tabelle 4.1) und folgte damit im Wesentlichen den Gutachten des IQWiG. Tragende Gründe waren in den Teilpopulationen a2 und b2 in der Kombination mit Fulvestrant sowie in den Teilpopulationen b1 und b2 in der Kombination mit einem Aromatase-Hemmer, dass der pU keine geeigneten Daten

vorgelegt hatte. In den restlichen Teilpopulationen zeigten sich meist keine Unterschiede bei Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität beziehungsweise hatten die vorgelegten Daten nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen zeigten sich in den Teilpopulationen, für die Daten vorlagen, Nachteile bei der Behandlung mit Ribociclib im Vergleich zur zVT.

Die Beschlüsse für mehrere Teilpopulationen waren bis zum 1. März 2020 befristet, da bis zu diesem Zeitpunkt weitere Daten aus laufenden Studien erwartet wurden. Mit einer neuen Beschlussfassung des G-BA wird Mitte August 2020 gerechnet (G-BA, 2020a, 2020b). Für diese Teilpopulationen hat das IQWiG im Mai 2020 sein Gutachten veröffentlicht:










Für die initiale endokrine Therapie bei postmenopausalen Frauen (Subgruppe a1 in der Tabelle) kam das IQWiG zu dem Ergebnis, dass in der Kombination mit einem Aromatase-Hemmer ein Zusatznutzen nicht belegt ist, in der Kombination mit Fulvestrant aber ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vorliegt.

Für postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (Subgruppe b1 in der Tabelle) sieht das IQWiG in der Kombination mit Fulvestrant einen Zusatznutzen als nicht belegt an.

Tabelle 4.1: Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung für Ribociclib bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

Subgruppe	zVT	Kombination mit Aromatase-Hemmer	Kombination mit Fulvestrant
a1) postmenopausal, als initiale endokrine Therapie	Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind	Zusatznutzen nicht belegt (Beschluss befristet bis 1. März 2020, Neufassung voraussichtlich August 2020)	Zusatznutzen nicht belegt (Beschluss befristet bis 1. März 2020, Neufassung voraussichtlich August 2020)
a2) prä-/perimenopausal, als initiale endokrine Therapie	Tamoxifen oder ggf. Letrozol (bei Frauen, die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden), beides in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion	Zusatznutzen nicht belegt	Zusatznutzen nicht belegt
b1) postmenopausal, mit vorangegangener endokriner Therapie	eine weitere endokrine Therapie, je nach Vorbehandlung: Tamoxifen oder Anastrozol; Fulvestrant oder Letrozol oder Exemestan (nur bei Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung); Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur bei fehlender symptomatischer viszeraler Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatase-Inhibitor gekommen ist)	Zusatznutzen nicht belegt	Zusatznutzen nicht belegt (Beschluss befristet bis 1. März 2020, Neufassung voraussichtlich August 2020)
b2) prä-/perimenopausal, mit vorangegangener endokriner Therapie	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen	Zusatznutzen nicht belegt	Zusatznutzen nicht belegt

(Stand Januar 2020, teilweise Änderungen im August 2020 erwartet)

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiterer CDK4/6-Inhibitor  	 ZN nicht belegt. Mehrere Beschlüsse, teils befristet bis März 2020, Neufassung August 2020  	 teuer als zVT  

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Ribociclib	600 mg 1x tgl. 21 Tage vom 28-Tage-Zyklus	273	31.503,98 €
+ Aromatasehemmer ¹	abhängig vom Wirkstoff	12 – 14	146,40 € – 376,72 €
			31.650,38 € – 31.880,70 €
<i>LHRH-Analogon</i> ² Goserelin	1 Implantat alle 28 Tage	13	2.372,59 €
oder Leuprorelin	1 Implantat alle drei Monate	4	1.897,90 €
Neue Anwendungsgebiete			
Ribociclib	600 mg 1x tgl. 21 Tage vom 28-Tage-Zyklus	273	31.503,98 €
+ Fulvestrant	500 mg 3x im 1. Monat, 1x im 2. Monat, 1x monatl.	12 – 14	9.144,48 € – 10.668,56 €
			40.648,46 € – 42.172,54 €
<i>LHRH-Analogon</i> ² (s.o.)	s.o.	s.o.	s.o.
zVT a1) Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben			
Anastrozol	1 mg 1x tgl.	365	178,27 €
Letrozol	2,5 mg 1x tgl.	365	146,40 €
Fulvestrant	500 mg 3x im 1. Monat, 1x im 2. Monat	12 – 13	9.144,48 € – 9.906,52 €
Tamoxifen	20 mg 1x tgl.	365	77,02 €

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zVT a2) Prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben			
Tamoxifen	20 mg 1x tgl.	365	77,02 €
+ LHRH-Analogon (s.o.)			1.897,90 € — 2.372,59 €
			1.974,92 € — 2.449,60 €
Letrozol	2,5 mg 1x tgl.	365	146,40 €
+ LHRH-Analogon (s.o.)			1.897,90 € — 2.372,59 €
			2.044,30 € — 2.518,99 €
zVT b1) Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie			
Tamoxifen	20 mg 1x tgl.	365	77,02 €
Anastrozol	1 mg 1x tgl.	365	178,27 €
Fulvestrant	500 mg 3x im 1. Monat, 1x im 2. Monat	12 — 13	9.144,48 € — 9.906,52 €
Letrozol	s.o.	s.o.	s.o.
Exemestan	25 mg 1x tgl.	365	376,72 €
Everolimus	10 mg 1x tgl.	365	19.582,33 €
+ Exemestan	25 mg 1x tgl.	365	376,72 €
			19.959,05 €

zVT b2) Prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie			
Tamoxifen	s.o.	s.o.	s.o.
Medroxyprogesteronacetat	300 — 1.000 mg 1x tgl.	365	698,46 € — 2.560,40 €
Megestrolacetat	160 mg 1x tgl.	365	5.742,06 €
Exemestan	s.o.	s.o.	s.o.
Letrozol	s.o.	s.o.	s.o.
Leuprorelin	s.o.	s.o.	s.o.
Goserelin	s.o.	s.o.	s.o.

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

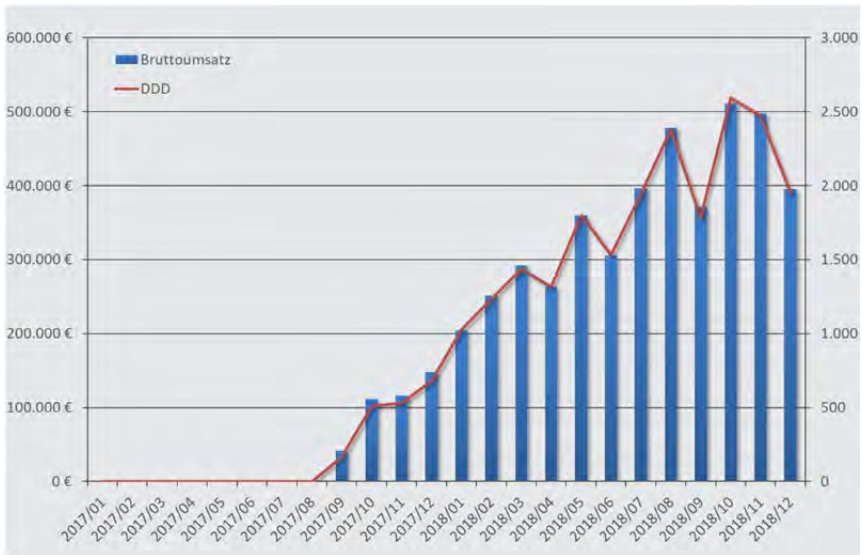
¹ Anastrozol, Letrozol oder Exemestan

² nur bei Subgruppe a2) und b2)

Versorgungsanalysen

Seit der Markteinführung im September 2017 steigen die Verordnungszahlen nahezu kontinuierlich an und erreichen im Oktober und November 2018 mit jeweils rund 2.500 DDD und rund 500.000 € Bruttoumsatz das Maximum. Im Dezember 2018 gehen die Verordnungszahlen um rund 20 bis 25 % zurück. Im betrachteten Zeitraum bewegen sich DDD und Bruttoumsätze nahezu parallel. Der G-BA-Beschluss zur frühen Nutzenbewertung im März 2018, bei der kein Zusatznutzen zuerkannt wurde, spiegelt sich in den Verordnungszahlen nicht wider.

Abbildung 4.25: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Ribociclib nach Monaten (2017 – 2018)



Quellen

- atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2019). Wirkstoff: Ribociclib. <https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=BJNS&ord=uaw>, letzter Zugriff: 27.04.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2017). EPAR (Public Assessment Report) Kisquali. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisquali>, letzter Zugriff: 27.04.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2020). Fachinformation Kisquali® (Stand Februar 2020). https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kisquali-epar-product-information_en.pdf, letzter Zugriff: 27.04.2020.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer: 53–148.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss. (2018). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (Mammakarzinom, HR+, HER2-, postmenopausale Frauen, Kombination mit Aromatasehemmer). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/311/>, letzter Zugriff: 27.04.2020.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss. (2019). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, post-, prä- und perimenopausale Frauen, Kombination mit Fulvestrant, Kombination mit Aromatasehemmer). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/430/>, letzter Zugriff: 27.04.2020.

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss. (2020a). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/526/>, letzter Zugriff: 27.04.2020.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss. (2020b). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/527/>, letzter Zugriff: 27.04.2020.
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris H A, Yap Y S, Sonke G S, Paluch-Shimon S et al. (2016). Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 375(18): 1738–1748.
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S et al. (2018). Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 29(7): 1541–1547.
- Im SA, Lu Y S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F et al. (2019). Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med* 381(4): 307–316.
- Prescrire Int. (2019). Ribociclib (Kisquali) in locally advanced or metastatic breast cancer. *Prescrire International* 28: 67–68.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung. (2019). Ribociclib|Kisquali|86|2017|. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arnzeistoffe/daten/2017/ribociclibkisqualir862017/>, letzter Zugriff: 27.04.2020.
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentis M, Im SA et al. (2018). Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 36(24): 2465–2472.
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentis M, Im SA (2020). Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 382(6): 514–524.
- Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N et al. (2018). Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19(7): 904–915.
- Verma S, O’Shaughnessy J, Burris HA, Campone M, Alba E, Chandiwana D et al. (2018). Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. *Breast Cancer Res Treat* 170(3): 535–545.

4.26 Rolapitant

Handelsname: Varuby®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Prävention von Chemotherapie-induziertem Erbrechen	TESARO
ATC-Code: A04AD14	Markteinführung: Juni 2017
Darreichungsform: Filmtablette	DDD: 0,18 g ▼

Bewertung

Rolapitant bindet selektiv an Neurokinin-1(NK-1)-Rezeptoren und ist nach Aprepitant und Netupitant der dritte in Deutschland zugelassene orale NK-1-Rezeptorantagonist (Lauer-Fischer, 2020). Durch Blockade der im zentralen und peripheren Nervensystem weit verbreiteten NK-1-Rezeptoren wird deren Aktivierung durch Substanz P, einem Peptid aus der Gruppe der Neurokinine, blockiert und die hauptsächlich damit im Zusammenhang stehende Auslösung des verzögert auftretenden Erbrechens nach Chemotherapie verhindert. Mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von etwa sieben Tagen (Netupitant: 3 – 4 Tage, Aprepitant: 11 Stunden) weist Rolapitant eine lange Wirkungsdauer auf, so dass sich mit einer Einmalgabe vor einer Chemotherapie die Zeitspanne des verzögert auftretenden Erbrechens abdecken lässt (Fachinformation Varuby®, 2019).

Rolapitant wurde im September 2015 in den USA und im April 2017 durch die Europäische Kommission zugelassen zur Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer hoch oder mäßig emetogenen antineoplastischen Chemotherapie bei Erwachsenen. Der Wirkstoff wird in Kombination mit Dexamethason und einem 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten angewendet.

Zwei Filmtabletten entsprechend 180 mg sollten innerhalb von zwei Stunden vor Beginn jedes Chemotherapiezyklus eingenommen werden, jedoch nicht häufiger als in einem Abstand von mindestens zwei Wochen.

Rolapitant wird über CYP3A4 metabolisiert und überwiegend biliär ausgeschieden. Während CYP3A4 weder inhibiert noch induziert wird, besitzt der Wirkstoff hemmende Wirkungen auf CYP2D6, P-Glykoprotein (P-Gp) und *Breast-Cancer-Resistance*-Protein (BCRP) und somit ein vielfältiges Interaktionspotential. Im Gegensatz zu den CYP3A4-hemmenden NK-1-Rezeptorantagonisten Aprepitant und Netupitant treten keine klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Rolapitant und Dexamethason auf, daher ist keine Dosisreduktion von Dexamethason erforderlich. Eine Analyse verschiedener Studien hinsichtlich klinisch relevanter Wechselwirkungen von Rolapitant in Kombination mit gängigen CYP2D6-Substraten (z. B. Ondansetron, Metoclopramid, Ranitidin) oder BCRP-

Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Irinotecan, Topotecan, Methotrexat) ergab keinen Hinweis auf eine Gefährdung der Arzneimitteltherapiesicherheit (Barbour et al., 2017).










Am 22.11.2019 teilte der pU der AkdÄ mit, den Vertrieb von Varuby® zum 13.12.2019 einzustellen (AkdÄ, 2019). Tesaro empfiehlt, keine neuen Patienten auf Varuby® einzustellen und bei den anbehandelten Patienten eine Therapieumstellung zu planen. Gründe für diese Entscheidung werden nicht genannt, etwaige Sicherheitsbedenken aber ausgeschlossen.

Die Zulassung von Rolapitant bei hochemetogener Chemotherapie (HEC) basiert auf den zwei pU-gesponserten multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien TS-P04832 und TS-P04833 an insgesamt 1.087 Patienten mit einem Chemotherapieprotokoll unter Einschluss von Cisplatin in einer Dosierung $\geq 60 \text{ mg/m}^2$ KOF, die an Tag 1 entweder 180 mg Rolapitant (n = 544) oder Placebo (n = 543) jeweils in Kombination mit 10 $\mu\text{g/kg}$ KG Granisetron intravenös und 20 mg Dexamethason oral und an den Tagen 2 bis 4 zweimal täglich 8 mg Dexamethason oral erhielten (Rapoport et al., 2015). Primärer Endpunkt war das komplette Ansprechen (CR, *Complete Response*) in der verzögerten Phase ($> 24 - 120 \text{ h}$) des ersten Zyklus, definiert als vollständiges Vermeiden von Erbrechen und keine Notwendigkeit einer *Rescue*-Medikation. Weitere Endpunkte waren u. a. CR in der akuten Phase (0 bis 24 Stunden) und insgesamt (0 bis 120 Stunden), kein Erbrechen in jeder Phase der 120 Stunden nach Chemotherapie sowie die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erbrechen oder bis zum Einsatz einer Notfallmedikation. Zur Erfassung der spezifischen Symptomatik durch die Patienten, ihrer Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch Übelkeit und Erbrechen und damit ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der *Functional Living Index-Emesis* (FLIE)-Fragebogen eingesetzt. Die kombinierte Analyse der beiden Studien ergab, dass bei den mit Rolapitant behandelten Patienten die Rate des CR in der verzögerten Phase mit 71,4 % höher als in der Kontrollgruppe mit 60,2 % war. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wie Dyspepsie, Schluckauf, Obstipation oder Kopfschmerzen war in allen Behandlungsgruppen ähnlich und lag bei unter 2 %. Hinsichtlich der Beeinträchtigung des täglichen Lebens der Patienten durch Übelkeit und Erbrechen ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied.

Wirksamkeit und Sicherheit von Rolapitant bei mäßig emetogener Chemotherapie (MEC) wurden in einer dritten pU-gesponserten multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie TS-P04834 an insgesamt 1.369 Patienten untersucht, die an Tag 1 entweder 180 mg Rolapitant (n = 684) oder Placebo (n = 685) jeweils in Kombination mit 2 mg Granisetron oral und 20 mg Dexamethason oral und an Tag 2 und 3 alle 2 mg Granisetron oral erhielten

(Schwartzberg et al., 2015). Unter den 1.332 analysierten Patienten waren 53 % mit einer Kombination aus einem Anthrazyklin und Cyclophosphamid (AC) als Chemotherapieregime, was zum Zeitpunkt der Studienplanung noch als mäßig emetogen galt, seit einigen Jahren jedoch als hoch emetogen eingestuft wird. Weitere 30 % der Patienten erhielten im ersten Chemotherapiezyklus Carboplatin, im Mittel in beiden Studienarmen in einer Dosis von area under the curve (AUC) 5,1, was nach den aktuellen Leitlinien der gleichen antiemetogenen Prophylaxe bedarf wie eine hochemetogene Chemotherapie (Jordan et al., 2017). Der primäre Endpunkt war, wie in den Studien P04832 und P04833, das CR, definiert als kein Erbrechen ohne Gabe einer Notfallmedikation während der verzögerten Phase des ersten Chemotherapiezyklus, und auch die weiteren Endpunkte entsprachen den dort spezifizierten. Insgesamt lag die Rate des CR in der verzögerten Phase des ersten Chemotherapiezyklus in der Gruppe mit dem Rolapitant-Regime bei 71,3 % versus 61,6 % in der Kontrollgruppe. Bei separater Auswertung der drei verschiedenen Gruppen der Patienten unter AC-Chemotherapie (n = 703), unter Carboplatin-haltiger Chemotherapie (n = 401) und unter anderer, moderat emetogener Chemotherapie (n = 228) ergab sich in der AC-Gruppe für den primären Endpunkt ein Unterschied von 66,9 % zu 59,6 % und in der Carboplatin-Gruppe von 82,3 % zu 65,6 %, während in der übrigen MEC-Gruppe kein signifikanter Unterschied nachzuweisen war. Beim Endpunkt „kein Erbrechen“ in der verzögerten Phase des ersten Chemotherapiezyklus zeigte sich insgesamt ein Vorteil für Rolapitant mit 80,5 % versus 69,8 %, beim Endpunkt „kein Erbrechen“ in der akuten Phase gab es keinen signifikanten Unterschied. In der MEC-Gruppe ergibt sich beim Endpunkt „kein Erbrechen“ über die gesamte Behandlungsphase des ersten Zyklus ein signifikanter Vorteil von Rolapitant, der jedoch bei separater Betrachtung weder in der akuten noch in der verzögerten Phase erkennbar ist. Auch wenn in allen drei Studien die Erfassung von Wirksamkeitsendpunkten nur im ersten Chemotherapiezyklus vorgesehen war, konnten die Patienten ihre Studienteilnahme auf bis zu sechs Chemotherapiezyklen erweitern, sofern sie selbst wollten und nach Einschätzung des Prüfarztes dafür geeignet waren, wobei sie weiterhin verblindet die in Zyklus 1 zugewiesene Behandlung erhielten. Die Sicherheitsendpunkte wurden über die gesamte Laufzeit der Studie erhoben und entsprechend dem Studienprotokoll für den Zyklus 1 und für die Gesamtheit der Zyklen 1 – 6 ausgewertet. Bei den mittels FLIE-Fragebogen erhobenen Daten zur Lebensqualität fand sich nur in der MEC-Gruppe ein signifikanter Unterschied zugunsten der Rolapitant-Gruppe, während in der AC- und in der Carboplatin-Gruppe und insgesamt die Behandlungsarme sich nicht unterschieden. Für die Endpunkte der UE, schwerwiegenden UE, schweren UE von CTCAE-Grad ≥ 3 sowie Therapieabbruch aufgrund von UE am Ende des ersten Zyklus und über alle Zyklen hinweg gab es weder insgesamt noch in einer der Untergruppen relevante Unterschiede.

In der Bewertung des Zusatznutzens unterscheidet der G-BA die Anwendung von Rolapitant unter hoch emetogener Chemotherapie (HEC) und unter moderat emetogener Chemotherapie (MEC) und sieht in seinem Beschluss vom 17.11.2017 in beiden Indikationen einen **Zusatznutzen** als **nicht belegt** an (G-BA, 2017). Weil in den Studien TS-P04832 und TS-P04833 sowie in der AC-Teilpopulation der Studie TS-P04834, die der pU für den Nachweis des Zusatznutzens bei hoch emetogener Chemotherapie heranzieht, als Vergleichstherapie nur die Zweifachkombination aus Granisetron und Dexamethason plus Placebo und nicht die leitliniengerechte antiemetische Dreifachkombination unter Hinzunahme eines NK-1-Rezeptorantagonisten eingesetzt wird, liefern sie keine relevanten Daten im Anwendungsgebiet HEC. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Rolapitant bei MEC erkennt der G-BA einzig die separat ausgewertete Teilpopulation der Studie TS-P04834 an, die eine Chemotherapie ohne AC und ohne Carboplatin erhalten hat, weil nur in dieser Gruppe die zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt wurde. Da die Studienendpunkte für alle Patienten nur für den ersten Chemotherapiezyklus vollständig erfasst wurden und die Daten aus den Folgezyklen zudem durch eine hohe Therapieabbruchrate nach dem ersten Zyklus (20 % in der relevanten MEC-Population) ohne Erfassung der Gründe dafür verzerrt sein können, sieht der G-BA die patientenrelevante Frage einer bestehenbleibenden antiemetischen Wirksamkeit über mehrere Chemotherapiezyklen als nicht beantwortet an. Vor diesem Hintergrund ist der Vorteil von Rolapitant im Endpunkt „kein Erbrechen“ über die gesamte Behandlungsphase im ersten Chemotherapiezyklus und bei den Daten zur Lebensqualität, die mit dem nicht validierten FLIE-Fragebogen erhoben wurden, fraglich und ein Zusatznutzen daraus nicht ableitbar.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiterer oraler NK-1-Rezeptor-Antagonist  	 keine Daten für Zusatznutzen im Anwendungsgebiet HEC, unzureichende Daten im Anwendungsgebiet MEC  	 kein Kostenvergleich, da seit 15.12.2019 außer Vertrieb  

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

Wie bewerten andere?

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

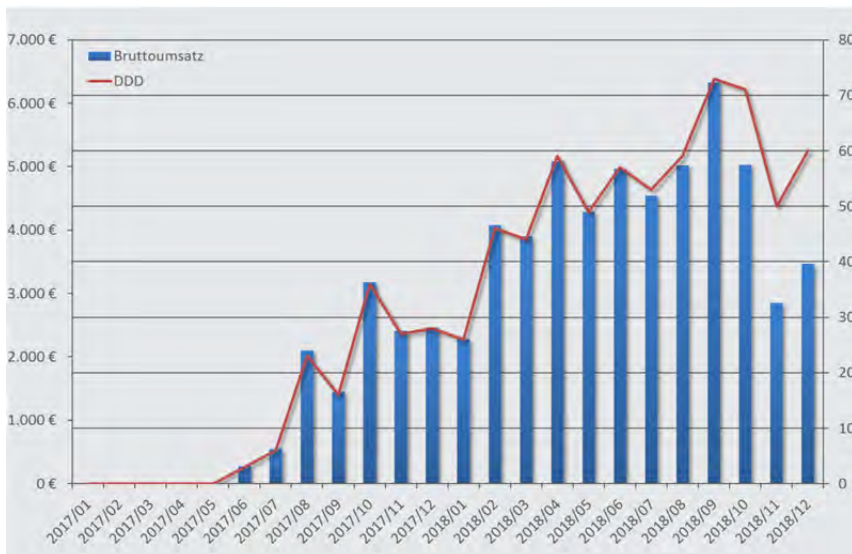
Kosten

Da Rolapitant seit 15.12.2019 außer Vertrieb ist, wurden keine Kostenanalysen erstellt.

Versorgungsanalysen

Nach Markteinführung im Juni 2017 stiegen die Verordnungszahlen von Varuby® moderat, aber kontinuierlich an und erreichten im September 2018 ihr Maximum von 73 Packungen der einzig im Handel befindlichen Größe á 2 Filmtabletten entsprechend der einmaligen Dosis mit einem Bruttoumsatz von etwas über 6.000 € pro Monat. Der negative Nutzenbewertungsbeschluss im November 2017 wirkte sich offenbar nicht auf die Anwendungshäufigkeit aus. Am Ende des Betrachtungszeitraumes fiel der Umsatz bei etwas sinkenden verordneten Packungen überproportional auf das ungefähre Niveau vom Vorjahr aufgrund einer Preissenkung um über 30 %. Insgesamt erhielten im Jahr 2018 nur knapp 200 TK-Versicherte mindestens eine Varuby®-Verordnung, 80 % davon Frauen und mehrheitlich aus der Altersgruppe der 40- bis 70-Jährigen. Die weitaus häufigere Anwendung bei Frauen kann darauf zurückzuführen sein, dass die in den Zulassungstudien untersuchten Platin-haltigen Chemotherapieprotokolle und vor allem die AC-Kombination übliche Chemotherapie regime bei Mamma-, Ovarial-, Zervix- und Endometriumkarzinomen sind.

Abbildung 4.26: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Rolapitant nach Monaten (2017 – 2018)



Quellen

- AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2019). Lieferengpässe. Aktuelle Lieferengpässe für Humanarzneimittel und Humanimpfstoffe in Deutschland. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/Lieferengpaesse/index.html>, letzter Zugriff: 24.06.2020.
- Barbour S, Smit T, Wang X, Powers D, Arora S, Kansra V et al. (2017). Integrated safety analysis of rolapitant with coadministered drugs from phase II/III trials: An assessment of CYP2D6 or BCRP inhibition by rolapitant. *Ann Oncol* 28(6):1268–1273.
- EMA – European Medicines Agency. (n.d.). Varuby. Rolapitant. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/varuby>, letzter Zugriff: 24.04.2020.
- Fachinformation Varuby (2019). Fachinformation Varuby Filmtabletten. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021622>, letzter Zugriff: 24.04.2020.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Berlin, Heidelberg, Köln: Springer: 53-148.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rolapitant (Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/293/>, letzter Zugriff: 24.06.2020.
- Jordan K, Jahn F, Feyer P, Karthaus M, Oechsle K, Strasser F et al. (2017). Leitlinien — Onkopedia. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/antiemese-bei-medikamentoeser-tumorthherapie/version-09082017T113116/@@guideline/html/index.html>, letzter Zugriff: 24.04.2020.



Lauer-Fischer (2020). WEBAPO® Infosystem. <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 24.04.2020.

PZ – Pharmazeutische Zeitung (2017). Rolapitant | Varuby | 14 | 2017. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/rolapitantvaruby142017/>, letzter Zugriff: 24.06.2020.

Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, Urban L., Modiano MR, Schnadig ID et al. (2015). Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: Two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 16(9): 1079–1089.

Schwartzberg LS, Modiano MR, Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, Urban L et al. (2015). Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: A randomised, active-controlled. *Lancet Oncol* 16(9): 1071–1078.

4.27 Sarilumab

Handelsname: Kevzara®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Rheumatoide Arthritis	Sanofi
ATC-Code: L04AC14	Markteinführung: August 2017
Darreichungsform: Injektionslösung	DDD: 14,3 mg P  

Bewertung

Sarilumab (Kevzara®) wurde im Juni 2017 als zweiter IL-6-Antagonist zentral durch die Europäische Kommission zugelassen. Sarilumab hemmt als Antikörper die IL-6-vermittelte Signalweiterleitung und reduziert so Entzündungsprozesse.

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

Das Präparat steht als Injektionslösung in einer Fertigspritze oder einem Fertigpen mit einer Dosis von 150 mg oder 200 mg zur Verfügung. Die empfohlene Dosis liegt bei 200 mg einmal alle zwei Wochen als subkutane Injektion. Dosisreduktionen werden empfohlen bei Neutropenie, Thrombozytopenie oder erhöhten Leberenzymwerten. Als Schulungsmaterial steht ein Patientenpass zur Verfügung (EMA, 2020).

Basis der Zulassung waren drei pivotale, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studien, an denen erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis teilnahmen und im gleichen Verhältnis den jeweiligen Behandlungsarmen zugeteilt wurden (EMA, 2017a).

Die Studien MOBILITY (Genovese et al., 2015) und TARGET (Fleischmann et al., 2017) waren beide dreiarmlig angelegt. Sie verglichen jeweils die Behandlung mit Sarilumab in Dosierungen von 150 mg und 200 mg alle zwei Wochen mit Placebo.

An der Studie MOBILITY nahmen 1.197 Patienten teil, bei denen die rheumatoide Arthritis zuvor unzureichend auf Methotrexat angesprochen hatte. In den letzten drei Monaten vor Beginn der Studie war eine Behandlung mit einem TNF α -Inhibitor oder anderen Biologika nicht zulässig, ebenso gehörte auch vorhergehendes fehlendes Ansprechen auf diese Therapien zu den Ausschlusskriterien. Während der Studie wurde die Behandlung mit Methotrexat in der bisherigen Dosis weitergeführt, im Mittel bekamen die Patienten wöchentlich 15 mg Me-

thotrexat. Untersucht wurden drei primäre Ko-Endpunkte: Der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des *American College of Rheumatology* (ACR20) in Woche 24, Veränderungen der körperlichen Funktion in Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen mit dem *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI) sowie die Veränderungen im radiologische Ansprechen in Woche 52, das von zwei verblindeten Radiologen unabhängig voneinander mit dem modifizierten Sharp/van der Heijde-Score (SHS) beurteilt wurde.

ACR20 erreichten mit 150 mg Sarilumab 58 % der Patienten, mit 200 mg Sarilumab 66 % und mit Placebo 33 %. Der HAQ-DI nahm mit 150 mg Sarilumab um 0,53 Punkte ab, mit Sarilumab 200 mg um 0,55 Punkte und mit Placebo um 0,29 Punkte. Der SHS nahm mit 150 mg Sarilumab um 0,90 Punkte, mit Sarilumab 200 mg um 0,25 Punkte und mit Placebo um 2,78 Punkte zu. Der Unterschied zwischen den Sarilumab-Gruppen und Placebo war jeweils statistisch signifikant (Genovese et al., 2015).

An der Studie TARGET nahmen 546 Patienten teil, die zuvor mit einem TNF α -Inhibitor behandelt worden waren, darauf aber nicht angesprochen oder sie nicht vertragen hatten. Zusätzlich zur Studienmedikation erhielten die Patienten noch eine Begleitbehandlung mit einem konventionellen synthetischen DMARD, in den meisten Fällen Methotrexat. Untersucht wurden zwei primäre Ko-Endpunkte: Der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des ACR20 in Woche 24 sowie die Veränderungen der körperlichen Funktion in Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen mit dem HAQ-DI.

ACR20 erreichten mit 150 mg Sarilumab 56 % der Patienten, mit 200 mg Sarilumab 61 % sowie mit Placebo 34 %. Der HAQ-DI nahm mit 150 mg Sarilumab um 0,46 Punkte ab, mit Sarilumab 200 mg um 0,47 Punkte und mit Placebo um 0,26 Punkte. Der Unterschied zwischen den Sarilumab-Gruppen und Placebo war jeweils statistisch signifikant (Fleischmann et al., 2017).

Die Studie MONARCH war zweiarmig angelegt und verglich die Behandlung mit Sarilumab 200 mg einmal alle zwei Wochen mit der Behandlung mit Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen. An der Studie nahmen 369 Patienten teil, bei denen eine weitere Behandlung mit Methotrexat aufgrund von unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeiten nicht infrage kam und die zuvor noch keine Biologika erhalten hatten. Primärer Endpunkt der Studie war die Krankheitsaktivität, gemessen als Veränderungen in Woche 24 auf der Skala *28-joint disease activity score using erythrocyte sedimentation rate* (DAS28-ESR).

In der Gruppe mit Sarilumab-Behandlung nahm der DAS28-ESR gegenüber dem Ausgangswert mit Sarilumab um 3,28 Punkte ab, mit Adalimumab um 2,20 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (Burmester et al., 2017).

In den Zulassungsstudien traten als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse Neutropenie, erhöhte Leberenzymwerte, lokale Reaktionen an der Injektionsstelle sowie Infektionen von Nase, Rachen und Harnwegen auf (EMA, 2017).

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

Da sich während der Behandlung hämatologische Anomalien entwickeln und die Werte für die Lebertransaminasen sowie die Lipidwerte ansteigen können, empfiehlt die Fachinformation regelmäßige Laborkontrollen. In klinischen Studien traten Fälle von gastrointestinalen Perforationen auf, deshalb ist besonders bei Patienten mit intestinaler Ulzeration oder Divertikulitis Vorsicht geboten. Die Sicherheit im Hinblick auf die Entwicklung von malignen Erkrankungen sowie ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wird derzeit noch in laufenden Studien untersucht (EMA, 2020).

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

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




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

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

nach Zulassungsstatus in Monotherapie bei Methotrexat-Unverträglichkeit oder bei schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab herangezogen.

Der Beschluss des G-BA wurde im Februar 2018 gefasst. Für die Subgruppen a) und c) wurde **kein Zusatznutzen** zuerkannt, da der pU keine entsprechenden Daten vorgelegt hatte. In der Subgruppe b) wurde gegenüber der zVT Adalimumab auf der Basis der MONARCH-Studie ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** zuerkannt. Für die Bewertung von Sarilumab als Kombinationstherapie mit Methotrexat fehlen Daten, deshalb wurde für diesen Vergleich kein Zusatznutzen zuerkannt.

Mit diesem Beschluss folgte der G-BA im Wesentlichen dem Gutachten des IQWiG (G-BA, 2018).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 zweiter IL-6-Antagonist	 in einer von drei Subgruppen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	 teils günstiger, teils teurer als zVT

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

Wie bewerteten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Keine Anwendungsnische	–	–	Analogpräparat

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Sarilumab¹	200 mg alle 2 Wochen	26	18.269,90 €
oder Sarilumab	s.o.	s.o.	s.o.
+ Methotrexat²	7,5 — 20 mg 1x wöch.	52	50,44 € — 936,04 €
			18.320,34 € — 19.205,94 €
zVT a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inkl. MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben			
Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.
Leflunomid	10 — 20 mg 1x tgl.	365	566,85 € — 781,14 €
Sulfasalazin	2.000 — 3.000 mg 2 — 3x tgl.	365	281,68 € — 422,52 €
Chloroquinphosphat	250 mg 1x tgl.	322	75,98 €
Hydroxychloroquinsulfat	200 — 400 mg 1 — 2x tgl.	365	102,09 € — 204,18 €
zVT b1) bDMARD-naive Patienten, die erstmalig eine Gabe von bDMARDs benötigen; Sarilumab in Monotherapie bei KI für oder intolerable UAW unter MTX			
Adalimumab	40 mg alle 2 Wochen	26	12.153,79 € — 23.073,05 €
Etanercept	50 mg 1x wöch.	52	14.536,12 € — 18.336,11 €
Certolizumab Pegol	200 mg alle 2 Wochen	26	20.635,25 €
Tocilizumab	162 mg 1x wöch.	52	23.415,43 €
zVT b2) bDMARD-naive Patienten, die erstmalig eine Gabe von bDMARDs benötigen; Sarilumab plus MTX			
Adalimumab	40 mg alle 2 Wochen	26	12.153,79 € — 24.009,09 €
+ Methotrexat	7,5 — 20 mg 1x wöch.	52	50,44 € — 936,04 €
			12.204,23 € — 24.945,14 €
Etanercept	50 mg 1x wöch.	52	14.536,12 € — 18.336,11 €
+ Methotrexat	7,5 — 20 mg 1x wöch.	52	50,44 € — 936,04 €
			14.586,56 € — 19.272,15 €
Certolizumab Pegol	200 mg alle 2 Wochen	26	20.635,25 €
+ Methotrexat	7,5 — 20 mg 1x wöch.	52	50,44 € — 936,04 €
			20.685,69 € — 21.571,29 €
Golimumab	50 mg 1x monatl.	12	21.935,04 €
+ Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.
			21.985,48 € — 22.871,08 €
Abatacept	125 mg 1x wöch.	52	19.758,09 €
+ Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.
			19.808,53 € — 20.694,14 €
Tocilizumab	162 mg 1x wöch.	52	23.415,43 €
+ Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.
			23.465,87 € — 24.351,47 €
zVT c) Sarilumab in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX bei Patienten nach Gabe eines oder mehrerer bDMARDs nach unzureichendem Ansprechen oder bei Unverträglichkeit			
Adalimumab	40 mg alle 2 Wochen	26	12.153,79 € — 23.073,05 €
± Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.
			12.204,23 € — 24.009,09 €
Etanercept	50 mg 1x wöch.	52	14.536,12 € — 18.336,11 €
± Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.
			14.586,56 € — 19.272,15 €
Certolizumab Pegol	200 mg alle 2 Wochen	26	20.635,25 €
± Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.
			20.685,69 € — 21.571,29 €
Golimumab	50 mg 1x monatl.	12	21.935,04 €

+ Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.	21.985,48 € — 22.871,08 €
Abatacept	125 mg 1x wöch.	52		19.758,09 €
+ Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.	
				19.808,53 € — 20.694,14 €
Tocilizumab	162 mg 1x wöch.	52		23.415,43 €
± Methotrexat	s.o.	s.o.	s.o.	
				23.465,87 € — 24.351,47 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

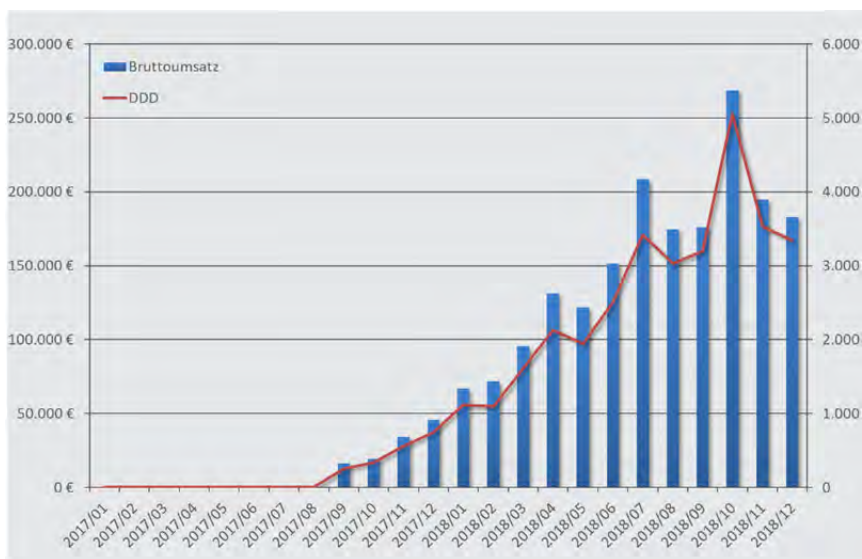
¹ Monotherapie als zu bewertendes Arzneimittel bei zVT b1)

² Kombinationstherapie als zu bewertendes Arzneimittel bei zVT b2)

Versorgungsanalysen

Nach der Zulassung im Juni 2017 steigt das verordnete Volumen an Tagesdosen zunächst kontinuierlich an. Mit etwas nachlassenden Zahlen im August und September 2018 wird das Maximum an verordneten Tagesdosen mit 5.055,88 DDD im Oktober 2018 erreicht. Danach ist wieder ein Rückgang des Verordnungsvolumens mit ähnlichen Zahlen wie vor dem Maximum zu verzeichnen. Die Bruttoumsätze gehen mit den verordneten Tagesdosen einher. Die Verordnungs- sowie Umsatzzahlen scheinen größtenteils unabhängig vom Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung im Februar 2018 zu verlaufen.

Abbildung 4.27: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Sarilumab nach Monaten (2017 – 2018)



Quellen

- atd – arznei-telegramm Datenbank (2017). Wirkstoff: Sarilumab. <https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?art=mono&nummer=APHK&ord=uaw>, letzter Zugriff: 02.04.2020.
- Burmester GR, Lin Y, Patel R, Van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NMH et al. (2017). Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): A randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis* 76(5): 840–847.
- EMA – European Medicines Agency (2020). EPAR (Public Assessment Report) Kevzara. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kevzara-epar-product-information_en.pdf, letzter Zugriff: 02.04.20.
- EMA – European Medicines Agency (2017). Fachinformation Kevzara® (Stand August 2017). Link, letzter Zugriff: 02.04.2020.
- Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro GD, Brzezicki J, Hrycaj P et al. (2017). Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol* 69(2): 277–290.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Berlin, Heidelberg: Springer: 53–148.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sarilumab (Rheumatoide Arthritis). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/305/>, letzter Zugriff: 02.04.2020.
- Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martincova R, Fiore S et al. (2015). Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: Results of a phase III study. *Arthritis Rheumatol* 67(6): 1424–1437.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung (2019). Sarilumab|Kevzara|51|2017|. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/sarilumabkevzara512017/>, letzter Zugriff: 02.04.2020.

4.28 Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir

Handelsname: Vosevi®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Chronische Hepatitis C	Gilead Sciences
ATC-Code: J05AP56	Markteinführung: September 2017
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 1 DE ▼

Bewertung

Die fixe Kombination aus Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir wurde im September 2017 unter dem Handelsnamen Vosevi® zentral von der Europäischen Kommission zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Erkrankung (HCV) bei Erwachsenen zugelassen. In fixer Kombination standen Sofosbuvir und Velpatasvir bereits ein Jahr zuvor (Epclusa®) zur Verfügung. Die neue Dreifachkombination enthält mit Voxilaprevir einen dritten antiviral wirksamen Wirkstoff, der gegen die virale NS3/4A-Protease gerichtet ist (Proteasehemmstoff). Das Arzneimittel enthält darüber hinaus die bereits bekannte Kombination aus dem pangentotypisch wirksamen RNA-Polymerase NS5B-Inhibitor Sofosbuvir und Velpatasvir, das auf das HCV-NS5A-Protein gerichtet ist. Die Dreifachkombination besitzt daher insgesamt drei *targets* und wirkt direkt antiviral, indem die Synthese neuer Viren intrazellulär blockiert wird. Vosevi® wird einmal täglich in Form einer Filmtablette zur gleichen Uhrzeit zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen. Jede Filmtablette enthält 400 mg Sofosbuvir, 100 mg Velpatasvir und 100 mg Voxilaprevir (Fachinformation Vosevi®, 2019).

Das Arzneimittel kann unabhängig vom Genotyp (GT) des Erregers eingesetzt werden. Die Behandlungsdauer beträgt bei DAA-naiven Patienten ohne Leberzirrhose acht Wochen, bei DAA-naiven Patienten mit kompensierter Leberzirrhose zwölf Wochen (eine Verkürzung auf acht Wochen ist möglich, wenn die Infektion durch den GT 3 ausgelöst wird). DAA-vorbehandelte Patienten ohne oder mit kompensierter Leberzirrhose müssen ebenfalls über einen Zeitraum von zwölf Wochen behandelt werden. Die Anwendung bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (*Child-Pugh-Turcotte* Klasse B oder C) wird nicht empfohlen. Für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter einem Alter von 18 Jahren liegen bisher keine Daten vor (Fachinformation Vosevi®, 2019).

Die Zulassung der neuen Fixkombination und die Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen von insgesamt vier Phase-III-Studien (POLARIS 1-4) und einer Phase-II-Studie (TRILOGY-3) (Sponsor: Gilead Sciences). Innerhalb der Studien wurde die Kombination aus Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir stets in einer Dosierung von 400 mg/100 mg/100 mg einmal täglich verabreicht. Der primäre Endpunkt der Studien war das dauerhafte virologische Ansprechen zwölf Wochen nach Einnah-

me der letzten Arzneimittelgabe (SVR12). In einigen der Studien galten eine Co-Infektion mit HBV oder HIV als Ausschlusskriterium.

Im Rahmen der zweiarmigen, multizentrischen, unverblindeten, randomisierten und placebokontrollierten Studie POLARIS-1 erhielten insgesamt 415 NS5A-Inhibitor-erfahrene Erwachsene mit CHC über einen Zeitraum von insgesamt zwölf Wochen entweder die neue Dreifachkombination oder aber ein Placebo. Der primäre Endpunkt SVR12 konnte in der Verumgruppe bei 96,2 % der Patienten erreicht werden (Bourlière et al., 2018).

An der zweiarmigen, multizentrischen, unverblindeten Studie POLARIS-2 beteiligten sich 941 DAA-therapienaive Erwachsene ohne Ausschluss bestimmter Genotypen und sowohl mit als auch ohne kompensierter Leberzirrhose. 501 Teilnehmer erhielten die neue Dreifachkombination über einen Zeitraum von acht Wochen und 440 eine Vergleichstherapie aus Sofosbuvir und Velpatasvir über einen Zeitraum von zwölf Wochen. Wurde die CHC durch HCV-GT 5 oder 6 ausgelöst, erhielten die Patienten in jedem Fall die Dreifachkombination. Den Endpunkt SVR12 erreichten signifikant weniger Studienteilnehmer, die die neue Dreifachkombination eingenommen hatten (95 % vs. 98 %). Im Rahmen der Studie konnte die Nichtunterlegenheit der neuen Kombination nicht gezeigt werden (Jacobsen et al., 2017).




POLARIS-3 wurde zweiarmig, multizentrisch, unverblindet, 1:1-randomisiert durchgeführt und beinhaltet die Studienteilnahme von insgesamt 220 DAA-naiven Erwachsenen, die an einer CHC mit kompensierter Leberzirrhose litten, die durch HCV-GT3 ausgelöst wurde. 110 Patienten erhielten die neue Dreifachkombination über einen Zeitraum von acht Wochen und 109 eine Vergleichstherapie, die aus Sofosbuvir und Velpatasvir bestand und zwölf Wochen lang eingenommen werden musste. Der Endpunkt der Studie, SVR12, wurde in beiden Gruppen gleich oft erreicht (96 %) (Jacobsen et al., 2017).

An der zweiarmigen, multizentrischen, unverblindeten Studie POLARIS-4 beteiligten sich insgesamt 333 therapieerfahrene Erwachsene, die an CHC litten und deren Erkrankung durch den GT 1, 2 oder 3 ausgelöst wurde (lag hingegen eine Infektion durch einen der anderen GT vor, wurden diese Patienten in den Studienarm eingeschlossen, der die Dreifachkombination erhielt). Eingeschlossen wurden nur Erwachsene ohne oder mit kompensierter Leberzirrhose. Die Vorbehandlung durfte DAA umfassen, jedoch keine NS5A-Inhibitoren. 182 Studienteilnehmer erhielten die neue Dreifachkombination und 151 eine Vergleichstherapie, die aus Sofosbuvir und Velpatasvir bestand. Die Gabe der Arzneimittel erfolgte über einen Zeitraum von zwölf Wochen. Der Anteil der Patienten, der den Endpunkt SVR12 erreichte, war im Studienarm höher, in dem drei Wirkstoffe eingenommen worden waren

(97,3 % vs. 90,1 %). Der Unterschied zwischen den Gruppen war signifikant (Zeuzem et al., 2016).

Die zweiarmige, multizentrische, unverblindete, 1:1-randomisierte Phase-II-Studie TRILOGY-3 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Wirkstoffkombination an insgesamt 49 DAA-therapieerfahrenen Erwachsenen, die an einer Infektion durch HCV-GT1 litten. Die Teilnehmenden erhielten die Dreifachkombination über einen Zeitraum von zwölf Wochen. In einem der Studienarme wurde den Patienten zusätzlich Ribavirin in einer Dosierung von 1.000 mg oder 1.200 mg (abhängig vom KG) verabreicht. Der primäre Endpunkt SVR12 wurde häufiger in dem Studienarm erreicht, in dem kein Ribavirin verabreicht worden war (100 % vs. 96 %). (Lawitz et al., 2017).

Der G-BA hat Vosevi® hinsichtlich eines Zusatznutzens gegenüber einer zVT in insgesamt sechs Subgruppen bewertet, konnte jedoch unabhängig vom auslösenden GT der Erkrankung **keinen Zusatznutzen** der neuen Therapievariante bei therapie-naiven oder therapieerfahrenen Patienten feststellen (G-BA, 2018).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>weitere Wirkstoffkombination zur Behandlung der chronischen Hepatitis C ohne neues Wirkprinzip</p>	 <p>kein ZN unabhängig vom GT des Erregers bzw. vom Zirrhosestatus</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 bewerteten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescribe	PZ
C	–	–	Offers an advantage	Schrittinnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	400 mg/100 mg/ 100 mg 1x tgl.	56 – 84	40.072,58 €–60.108,87 €
zVT DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1			
Ledipasvir/Sofosbuvir	400 mg/90 mg 1x tgl.	56 – 128	29.990,12 €–89.970,36 €
zVT DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 2			
Sofosbuvir/Velpatasvir	400 mg/100 mg 1x tgl.	84	29.990,13 €
oder Sofosbuvir + Ribavirin	400 mg 1x tgl. 1.200 mg 1x tgl.	84 – 168 84 – 168	49.324,28 €– 98.639,32 €
zVT DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 3			
Sofosbuvir/Velpatasvir	400 mg/100 mg 1x tgl.	84	29.990,13 €
oder Sofosbuvir + Ribavirin	400 mg 1x tgl. 1.200 mg 1x tgl.	168 168	90.560,34 €
zVT DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 4, 5 und 6			
Ledipasvir/Sofosbuvir	400 mg/90 mg 1x tgl.	56 – 128	44.985,18 €–89.970,36 €
zVT Patienten mit DAA-Vorbehandlung ohne oder mit kompensierter Zirrhose			Patientenindividuell
patientenindividuelle Therapie			

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

Versorgungsanalysen

Bereits wenige Monate nach seiner Markteinführung sorgte das neue Arzneimittel für einen Bruttoumsatz von mehr als 500.000 € bei mehr als 600 DDD monatlich. Der maximale Umsatz wurde im Oktober 2017 erreicht und fiel danach stark ab. Im letzten Quartal 2018 wurden monatlich nur noch weniger als 100.000 € Erlöst und weniger als 100 DDD abgegeben.

Abbildung 4.28: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir nach Monaten (2017-2018)



Quellen

Bourlière M, Gordon SC, Schiff ER, Tran TT, Ravendhran N, Landis CS et al. (2018). Deferred treatment with sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir for patients with chronic hepatitis C virus who were previously treated with an NS5A inhibitor: an open-label substudy of POLARIS-1. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 3(8): 559–565.

Fachinformation Vosevi® (2019). Fachinformation Vosevi® 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten. Stand der Information: November 2019.

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

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4806/2018-02-15_AM-RL-XII_Sofosbuvir-Velpatasvir-Voxilaprevir_D-300_TrG.pdf, letzter Zugriff: 02.02.2020.

Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG et al. (2017). Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology* 153(1):113–122.

Lawitz E, Poordad F, Wells J, Hyland RH, Yang Y, Dvory-Sobol H, et al. (2017). Sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir with or without ribavirin in direct-acting antiviral-experienced patients with genotype 1 hepatitis C virus. *Hepatology* 65 (6): 1803–1809.

PZ – Pharmazeutische Zeitung (2017). Voxilaprevir|Vosevi®|83|2017. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/voxilaprevirvosevi832017/>, letzter Zugriff: 31.03.2020.

Zeuzem S, Flamm SL, Tong M, Vierling JM, Pianko S, Buggisch P et al. (2016). A Randomized, Controlled, Phase 3 Trial of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir or Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in Direct-Acting Antiviral-Experienced Patients With Genotype 1-6 HCV Infection: The POLARIS-4 Study. http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD_18.htm, letzter Zugriff: 15.03.2020.

4.29 Tivozanib

Handelsname: Fotivda®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Fortgeschrittenes Nierenzell-CA	EUSA Pharma
ATC-Code: L01XE34	Markteinführung: November 2017
Darreichungsform: Kapseln	DDD: 1 mg ▼

Bewertung

Tivozanib (Handelsname: Fotivda®) wurde seitens der EC am 24.08.2017 (EMA, 2020) nach Empfehlung des CHMP der EMA basierend auf einem Mehrheitsvotum bei sechs Gegenstimmen in der EU zentral zugelassen. Eine *Orphan-Designation* aus 2010 wurde im April 2017 zurückgenommen (CHMP, 2017).

Das Anwendungsgebiet von Tivozanib umfasst die Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK bzw. *Renal Cell Carcinoma*, RCC) und die Zweitlinientherapie mit Progression unter Zytokintherapie ohne vorherige Gabe eines *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor* (VEGFR)- oder *mammalian Target of Rapamycin*(mTOR)-Signalweginhibitoren. Der Markteintritt erfolgte mit Aufnahme in die Lauer-Taxe zum 01.11.2017, wobei bereits zum 01.12.2017 die Präparate unter neuer Pharmazentralnummer gelistet wurden (Lauer-Taxe, 2020).

Mit Tivozanib kam der siebte Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) nach Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Lenvatinib bzw. Cabozantinib zur Therapie des NZK auf den Markt (EMA, 2020; Onkopedia, 2020). Im Vergleich zu den bereits verfügbaren TKIs weist Tivozanib eine niedrigere halbmaximale inhibitorische Konzentration, IC_{50} (0,16 bis 0,24 nmol/l) der VEGF-Rezeptoren 1, 2 und 3 sowie eine längere Halbwertszeit (4,5 bis 5,1 Tage) auf. Durch Blockade der VEGFR verlangsamt sich das Wachstum solider Tumore, da diese ab einer bestimmten Größe die Versorgung mit neuen Blutgefäßen benötigen. Obgleich mehrfach Zulassungen bei der FDA in den Jahren 2012 sowie 2019 beantragt wurden, lag bis Redaktionsschluss des Innovationsreports im Mai 2020 keine Zulassung der FDA vor (Drugs.com, 2020). Als VEGFR-Inhibitor ist für Tivozanib eine Anwendung bei einer Vielzahl von Tumoren denkbar. Studien zur Therapie von Brust-, Eierstock-, Eileiter-, Kolorektal-, Gastrointestinal-, Leber-, nicht-kleinzelligem Lungen- (NSCLC) oder Bauchfellkrebs wurden durchgeführt (Kim, 2017).

Tivozanib liegt als Hartkapsel in den Wirkstärken 1.340 µg bzw. 890 µg vor. Ein Therapiezyklus besteht aus vier Wochen. Auf 21 Tage mit einmal täglicher Gabe von 1.340 µg folgt eine siebentägige Einnahmepause. Bis Krankheitsprogression oder nicht akzeptable Toxizität auftritt, kann eine Therapie mit Tivozanib fortge-

führt werden. Beim Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) vom Grad 3 nach *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) kann die tägliche Dosis auf 890 µg reduziert oder bei UE von CTCAE-Grad 4 die Therapie pausiert werden. Im Tierversuch zeigte Tivozanib teratogene, embryo- und fetotoxische Eigenschaften, sodass während der Therapie und bis einen Monat danach eine Barriere-Methode zur Empfängnisverhütung empfohlen wird. Interaktionen über CYP3A4, mögliche QT-Zeitverlängerung, eine Bindung zu über 99 % an Plasmaeiweiße sowie die Interaktion mit Johanniskraut sind unter einer Therapie mit Tivozanib zu beachten (EMA, 2017).

Die Zulassung von Tivozanib in Europa beruht auf der offenen, multizentrischen, 1:1-randomisierten Phase-III-Studie TIVO-1 bzw. AV-951-09-301 (Sponsor: AVEO Pharmaceuticals, Inc., NCT01030783). Verglichen wurde die einmal tägliche Gabe von 1,5 mg Tivozanibhydrochlorid (Synonym AV951) im Zyklus 21/7 bis zur Krankheitsprogression (n = 260) gegenüber kontinuierlicher, zweimal täglicher Einnahme von 400 mg Sorafenib (n = 257) an Patienten mit klarzelligem Nierenkrebs nach operativer Entfernung des Primärtumors bei Rückfall bzw. Metastasierung des NZK (ClinicalTrials.gov, 2019). Ausgeschlossen waren Patienten mit VEGFR- oder mTOR-Inhibitoren in der Vortherapie, koronarer Herzerkrankung, thromboembolischen Risiken, mit Allgemeinzustand nach ECOG-PS >1 sowie nach zweiter Protokolländerung Patienten mit ZNS-Metastasen, außer mit vorbehandelten bzw. stabilen. Im primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) der mittels verblindeter, zentraler radiologischer Auswertung nach RECIST-Kriterien operationalisiert wurde, konnte statistisch signifikant ein Vorteil für Tivozanib mit 11,9 (9,3 bis 14,7) vs. 9,1 (7,3 bis 9,5) Monaten unter Sorafenib (95 % KI [0,639; 0,993], p = 0,042) gezeigt werden. Unter der Vergleichstherapie Sorafenib ergab sich ein längeres Gesamtüberleben (OS) der Patienten von 30,8 (28,4 bis 33,3) vs. 28,2 (22,5 bis 33,0) Monaten unter Tivozanib (HR: 1,245, 95 % KI [0,954; 1,624], p = 0,105) (Motzer et al. 2013a). Begründet wird der Unterschied zwischen PFS und OS damit, dass nach Progression des NZK ein Wechsel, d. h. ein *crossover* von der Vergleichstherapie Sorafenib in den Tivozanib-Arm (n = 161 entsprechend 62 % des Sorafenib-Arms) der Verlängerungsstudie (Sponsor: AVEO Pharmaceuticals, Inc.; NCT01076010) möglich war. Zudem befanden sich zu Studienbeginn 54 % im Sorafenib-Arm vs. 45 % im Tivozanib-Arm im ECOG-PS 0 und es erhielten 63 % mit Vergleichstherapie vs. 13 % unter Tivozanib eine weitere zielgerichtete Therapielinie gegen NZK, was eine Imbalance der Studien-Arme darstellt. Dies fällt besonders bei den Studienzentren in Zentral-/ Osteuropa (190 Patienten aus Russland, 101 Patienten aus der Ukraine entsprechend 56 % der 517 Studienteilnehmer, EPAR Seite 64 (CHMP, 2017)) sowie in der Darstellung des OS im Kaplan-Meier-Plot mit sich kreuzenden Kurven zum Monat fünf auf (Motzer et al., 2013b).

Im Tivozanib-Arm traten mehr Todesfälle als im Sorafenib-Arm auf (10,8 % vs. 5,8 %), zumeist bedingt in Folge von Krankheitsprogression (3,5 % vs. 0,8 %), ebenso mehr schwerwiegende unerwünschte Effekte, *serious adverse events*, SAE unter Verum 28,6 % vs. 21,8 %. Als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse werden Bluthochdruck (47,5 % vs. 37,4 %), arterielle (4,6 % vs. 3,1 %) bzw. venöse Thrombosen (2,3 % vs. 0,8 %), Haemorrhagie (12,7 % vs. 7,0 %) bzw. Hypothyreose (5,4 % vs. 2,3 %) vermehrt unter Tivozanib berichtet (CHMP, 2017). Häufig (≥ 5 % in jeder Gruppe) dokumentiert wurden insgesamt weniger AEs unter Tivozanib (67,6 % vs. 83,3 %), insbesondere weniger Diarrhö (18,1 % vs. 27,6 %), weniger Hand-Fuß-Syndrom (13,1 % vs. 53,3 %) sowie weniger Alopezie (2,3 % vs. 20,6 %) (Eisen et al., 2012).

Weitere sekundäre Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität (HRQoL) wurden mittels der Fragebögen *Functional Assessment of Cancer Therapie* (FACT-G), *FACT-Kidney Symptom Index- Disease Related Symptoms* (FKSI-DRS)-Score bzw. *European Quality of Life-5-Dimensions* (EQ-5D) erhoben. Rücklaufquoten über 70 % sind zur aussagekräftigen Auswertung notwendig. Diese Daten liegen nur für eine Studiendauer von zwölf Monaten vor, hierbei zeigte sich zumeist kein statistisch signifikanter Unterschied klinisch relevanten Ausmaßes (Cella et al., 2013; CHMP, 2017).

Eine weitere offene, 1:1-randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III Studie TIVO-3 (Sponsor: AVEO Pharmaceuticals, Inc.; NCT02627963) untersuchte die Gabe von 1,5 mg Tivozanib vs. 2x 400 mg Sorafenib an 350 Patienten mit therapieresistentem, fortgeschrittenem klarzelligem NZK in dritter oder vierter Linie. Die Studienteilnehmer mussten zuvor zwei bis drei Therapielinien erhalten haben, hiervon mindestens eine mit VEGFR TKI sowie ECOG-PS 0 oder 1 aufweisen. Die Stratifizierung sah die Art der Vortherapie (TKI-PD1; TKI-TKI bzw. TKI-andere) und den *International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC)-Prognose-Score, d. h. IMDC-Score (fav, int bzw. poor) vor. Die Therapie wurde bis Progression des NZK oder Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt. Im primären Endpunkt (PFS), der mittels verblindeter zentraler radiologischer Begutachtung nach RECIST-Kriterien operationalisiert wurde, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tivozanib mit 5,6 (5,29 bis 7,33) vs. 3,9 (3,71 bis 5,55) Monaten unter Sorafenib, d. h. median 1,5 Monate (HR 0,73, 95 % KI [0,56; 0,94], $p = 0,0165$). Als sekundäre Endpunkte wurden die Ansprechrate (ORR) mit 17,7 % vs. 8,0 % unter Sorafenib ($p=0,02$) sowie die Dauer des Ansprechens (DOR) NA (12,9 bis NA) vs. 5,7 (5,6 bis NA) erhoben. Als weiterer sekundärer Endpunkt wurde das OS geprüft. Zum 15.08.20219 lebten Studienteilnehmer unter Tivozanib median 16,4 (13,4 bis 21,9) vs. 19,6 (14,9 bis 24,2) Monate unter Sorafenib (HR 0,99, 95 % KI [0,76; 1,29], $p = 0,95$), d. h. unter Vergleichstherapie Sorafenib lebten die Studienteilnehmer medi-

an 3,2 Monate länger. Daten zur HRQoL wurden zu TIVO-3 nicht publiziert. Das Nebenwirkungsprofil war zu TIVO-1 vergleichbar, d. h. unter Tivozanib vs. Sorafenib trat vermehrt Bluthochdruck 36 % vs. 25 %, hierunter 20 % vs. 14 % mit Schweregrad 3/4, Fatigue 29 % vs. 19 %, Dysphonie mit 24 % vs. 8 % auf. Unter Sorafenib vs. Tivozanib wurden häufiger Diarrhö 50 % vs. 33 % sowie Hautausschlag 24 % vs. 4 % berichtet (Pal et al., 2019; Rini et al., 2020; Porta et al., 2019; ClinicalTrials.gov, 2015).




Der Ausschuss der EMA zur Pharmakovigilanz beriet in mehreren Sitzungen über Risikosignale für das Auftreten von Aortenaneurysmen bzw. -dissektionen unter einer Therapie mit VEGFR-Inhibitoren (BfArM & PEI, 2019; PRAC, 2019).

Eine Expertengruppe des NICE kommt bei der Bewertung von Tivozanib zum Ergebnis, es liege keine Evidenz für eine höhere Effektivität von Tivozanib im Vergleich zu den im britischen Gesundheitswesen NHS üblichen Wirkstoffen Pazopanib oder Sunitinib im Hinblick auf PFS, OS oder UE vor. Weiterhin sei Tivozanib kostengünstiger, jedoch im Vergleich einer Netzwerk-Metaanalyse vs. Pazopanib/Sunitinib auch weniger wirksam. Im Ergebnis schlägt die *Evidence Review Group* (ERG) Tivozanib für Patienten vor, die Pazopanib oder Sunitinib nicht erhalten können, solange der pU Preisnachlässe gewährt (NICE, 2018).

In seinem Beschluss vom 19.04.2018 zur Nutzenbewertung von Tivozanib nach § 35a SGB V stellte der G-BA fest, dass in den drei Subgruppen, A „Erstlinientherapie von Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, MSKCC-Score 0-2)“ mit zVT Pazopanib, Sunitinib oder Bevacizumab plus Interferon alfa2a, B „Erstlinientherapie von Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score ≥ 3)“ mit zVT Temsirolimus bzw. C „Krankheitsprogression nach einer vorherigen Zytokin-Therapie, wenn noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurde“ mit zVT Axitinib oder Sorafenib je ein **Zusatznutzen nicht belegt** sei (G-BA, 2018a).

Der G-BA begründet dies wie folgt: In Subgruppe A legte der pU einen indirekten Vergleich von Tivozanib mittels Brückenkomparator Sorafenib zu Sunitinib, basierend auf den Studien TIVO-1 und SWITCH (Sponsor: iOMEDICO AG, NCT00732914), vor, welcher nur Aussagen zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen ermöglicht. Zudem erfolgte in SWITCH eine Sequenztherapie von Sorafenib und Sunitinib, sodass im Ergebnis seitens des pU keine geeigneten Daten vorgelegt wurden. Für Subgruppe B wurden vom pU keine Daten zur Bewertung eingereicht. Für Subgruppe C legte der pU Daten einer Teilpopulation (n = 154) der Zulassungsstudie TIVO-1 (n = 517) vor. Hierzu merkt der G-BA kritisch an, dass in Folge des *crossover* Designs von TIVO-1 ein Drittel unter Verum, jedoch rund zwei Drittel unter Vergleichstherapie eine Folgetherapie erhielten. Weiterhin durften die relevanten

Patientengruppen mit Fernmetastasen, ECOG ≥ 2 oder Begleiterkrankungen, wie kardiovaskuläre, thromboembolische oder vaskuläre, nicht an TIVO-1 teilnehmen. Mit Ausnahme des Endpunktes PFS kommt der G-BA zum Ergebnis, dass, anhand der vom pU vorgelegten Daten zur Gesamtmortalität, zum Gesundheitszustand, der Symptomatik, der Lebensqualität und den Nebenwirkungen, weder nachteilige noch vorteilhafte Effekte für Tivozanib vs. Sorafenib gezeigt werden konnten. Hieraus ergibt sich, dass ein **ZN** für die Subgruppe C **nicht belegt** wurde (G-BA, 2018b).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 siebter VEGFR-Hemmer	 G-BA Beschluss: kein ZN belegt , seit 2012/2019 keine FDA-Zulassung erhalten.	 günstiger als zVT, in Folge des Erstattungs Betrags

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Umstrittenes Therapieprinzip	–	–	Analogpräparat

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Tivozanib	1x tgl. 10 mg	274	51.940,61 €
Vergleichstherapie			
a) Erstlinientherapie von Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0-2)			
Sunitinib	2x tgl. 125 mg 28/42d/Zyklus	252	60.598,19 €
Pazopanib	1x tgl. 5 – 10 mg	365	57.678,88 €
Kombination von:			104.207,35 €
Bevacizumab	10 mg/ kg KG alle 14d	26	87.872,72 €
Interferon alfa-2a	9 Mio. I.E. 3x wöch.	156	16.397,63 €
b) Erstlinientherapie von Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score ≥ 3)			
Temsirolimus	25 mg 1x wö	52	61.508,72 €

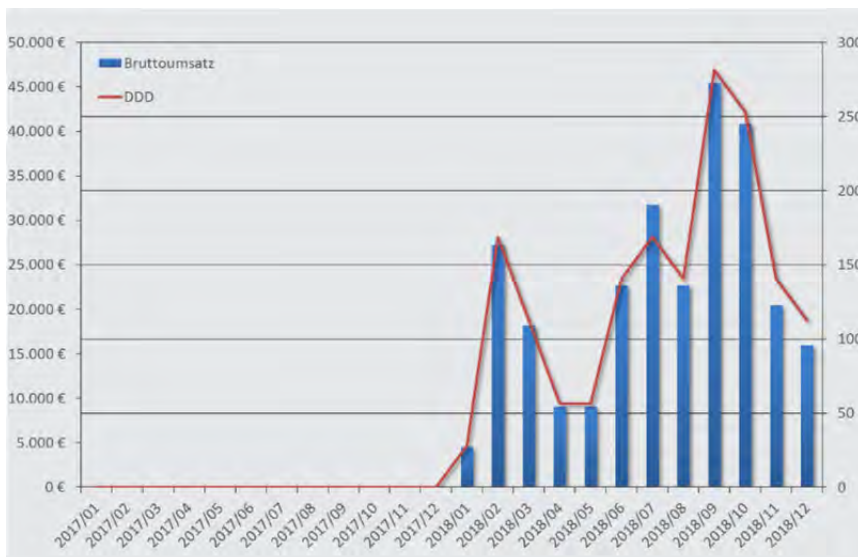
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
c) Patienten mit Krankheitsprogression nach Vortherapie mit Zytokin ohne VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren			
Sorafenib	2x tgl. 400 mg	365	63.541,03 €
Axitinib	2x tgl. 5 mg	365	46.891,29 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020.

Versorgungsanalysen

Im Januar 2018 wurde eine Packung Tivozanib mit 28 DDD zu 4.537,86 € abgerechnet, im Februar waren es bereits sechs Packungen zu 27.227,16 €. Im September 2018 liegt das Maximum des Auswertungszeitraumes mit zehn Packungen bzw. 280 DDD zu 45.378,60 € vor. Der Erstattungsbetrag mit einem Preisnachlass von 12 % auf den Apothekenverkaufspreis zum 15.11.2018 wird ab Abrechnungsmonat November 2018 deutlich sichtbar. Im Dezember 2018 wurden vier Packungen mit 112 DDD zu 15.923,16 € abgerechnet.

Abbildung 4.29: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Tivozanib nach Monaten (2017 – 2018)





Quellen

- atd – arznei-telegramm Datenbank (2019). Wirkstoff: Tivozanib. Umstrittenes Therapieprinzip bei Nierenzellkarzinom. <https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?&knr=&art=mono&number=BJZA&ord=uaw>, letzter Zugriff: 18.05.2020.
- BfArM, PEI (2019). Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen - Auszüge aus den Empfehlungen des PRaC zu Signalen. Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 26. bis 29. November 2018. https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/Archiv/_node.html, letzter Zugriff: 27.05.2020.
- Cella D, Ivanescu C, Skaltsa K, Casamayor M, Strahs A, Esteves B et al. (2013). Treatment benefit of tivozanib hydrochloride vs sorafenib on health-related quality of life among patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma (mRCC): TIVO-1 study results. ASCO Genitourinary Cancers Symposium. Abstract/Poster No: 355. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.6_suppl.355, letzter Zugriff: 26.05.2020.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2017). EPAR - Assessment report Fotivda International non-proprietary name: tivozanib. EMA/CHMP/437168/2017. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fotivda>, letzter Zugriff: 18.05.2020.
- ClinicalTrials.gov (2015). A Study to Compare Tivozanib Hydrochloride to Sorafenib in Subjects With Refractory Advanced RCC. TIVO-3. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02627963?term=tivozanib&phase=2&draw=2&rank=1>, letzter Zugriff: 27.05.2020.
- ClinicalTrials.gov (2019). A Study to Compare Tivozanib (AV-951) to Sorafenib in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma (TIVO-1). NCT01030783. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01030783?term=tivozanib&cond=Renal+Cancer&draw=3&rank=5>, letzter Zugriff: 25.05.2020.
- Drugs.com (2020). Tivozanib Approval Status. Development Status and FDA Approval Process for tivozanib. <https://www.drugs.com/history/tivozanib.html>, letzter Zugriff: 22.05.2020.
- Eisen T, Sternberg CN, Tomczak P, Esteves B & Motzer R (2012). Detailed comparison of the safety of tivozanib hydrochloride versus sorafenib in patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma (mRCC) from a Phase III trial, <https://investor.aveooncology.com/scientific-publications-presentations>, letzter Zugriff: 26.05.2020.
- EMA European Medicines Agency (2017). Fotivda: EPAR - Product Information. EMEA/H/C/004131 - IAIN/0010. Product Information. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fotivda>, letzter Zugriff: 18.05.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2020). Table of all EPARs for human and veterinary medicines, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data>, letzter Zugriff: 22.05.2020.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath, D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.): Arzneierordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg. Springer: 53–148.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018a). Tivozanib - Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. BAnz AT 17.05.2018 B6. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/324/#beschluesse>, letzter Zugriff: 19.05.2020.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018b). Tivozanib - Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. TrG_1 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/324/#beschluesse>, letzter Zugriff: 18.05.2020.
- Kim ES (2017). Tivozanib. First Global Approval. AdisInsight Report. Drugs 77 (17): 1917–1923.

- Lauer-Fischer (2020). LAUER-TAXE Online 4.0. Tivozanib - Fotivda®. <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe>, letzter Zugriff: 22.05.2020.
- Motzer R, Eisen T., Hutson TE, Szczyluk C, Krygowski M, Strahs A et al. (2013a). Overall survival results from a Phase III study of tivozanib hydrochloride vs sorafenib in patients with renal carcinoma. Poster presented at the american society of clinical oncology genitourinary cancers symposium. Abstract/Poster No: 350. <https://investor.aveononcology.com/static-files/159f6bd8-4b1c-4336-84e2-97151466bd13s>, letzter Zugriff: 26.05.2020.
- Motzer R J, Nosov D, Eisen T, Bondarenko I, Lesovoy V, Lipatov O et al. (2013b). Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. Results from a phase III trial. *J Clin Oncol* 31 (30): 3791–3799.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2018). Tivozanib for treating advanced renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance. <https://www.nice.org.uk/Guidance/TA512#>, letzter Zugriff: 25.05.2020.
- Onkopedia (2020). Nierenzellkarzinom (Hypernephrom). Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@guideline/html/index.html>, letzter Zugriff: 24.05.2020.
- Pal SK, Rini BI, Escudier BJ, Atkins MB, Hutson TE, Porta C et al. (2019). TIVO-3: A Phase 3 Study to Compare Tivozanib to Sorafenib in Subjects with Refractory Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC). Overall Survival 2-Year Update. <https://investor.aveononcology.com/presentations>, letzter Zugriff: 15.11.2019.
- Porta C, Verzoni E, Escudier BJ, Pal SK, Atkins MB, Hutson TE et al. (2019). TIVO-3: Subgroup analysis of progression-free survival of tivozanib compared to sorafenib in subjects with refractory advanced renal cell carcinoma (RCC). <https://investor.aveononcology.com/presentations>, letzter Zugriff: 27.05.2020.
- PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (2019). Draft agenda for the meeting on 087-11 July 2019. EMA/PRAC/392749/2019. <https://www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-agendas-minutes-highlights>, letzter Zugriff: 27.05.2020.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2017.: Arzneistoffe (2017). Tivozanib - Fotivda. 86-2017 <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/tivozanibfotivdar862017/>, letzter Zugriff: 18.05.2020.
- Rini BI, Pal SK, Escudier BJ, Atkins MB, Hutson TE, Porta C et al. (2020). Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3). A phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study. *Lancet Oncol* 21(1): 95–104.

4.30 Tofacitinib

Handelsname: Xeljanz®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Rheumatoide Arthritis	Pfizer
ATC-Code: L04AA29	Markteinführung: Mai 2017
Darreichungsform: Film-/Retardtabletten	DDD: 10 mg O   

Bewertung

Tofacitinib (Xeljanz®) wurde im März 2017 zentral durch die Europäische Kommission als zweiter Januskinase-Inhibitor zugelassen. Der Wirkstoff hemmt durch Inhibition der Januskinasen die Signalweiterleitung von Interleukinen und Interferonen und damit immunologisch bedingte Entzündungsreaktionen.

Tofacitinib ist für drei Indikationen bei erwachsenen Patienten zugelassen: In Kombination mit Methotrexat kann Tofacitinib zur Behandlung bei mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis eingesetzt werden, wenn die Patienten unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben. In dieser Indikation ist auch die Monotherapie mit Tofacitinib möglich, wenn Methotrexat nicht vertragen wird oder kontraindiziert ist. Für die Indikation rheumatoide Arthritis hatte die EMA 2013 den Zulassungsantrag wegen Sicherheitsbedenken zunächst abgelehnt (atd, 2020).

Für den Einsatz bei aktiver Psoriasis-Arthritis ist Tofacitinib nur in Kombination mit Methotrexat zugelassen und nur bei Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Ein weiteres Anwendungsgebiet ist die mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa, wenn Patienten auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

In der Schwangerschaft ist Tofacitinib kontraindiziert. Wegen des erhöhten Infektionsrisikos sollte Tofacitinib bei Patienten ab 65 Jahren nur eingesetzt werden, wenn keine geeignete Alternative zur Verfügung steht.

Das Präparat steht als Filmtablette mit Dosierungen von 5 mg und 10 mg zur Verfügung, für die Indikation rheumatoide Arthritis auch als Retardtablette mit 11 mg Wirkstoff. Die empfohlene Dosis der Filmtabletten in den Indikationen rheumatoide Arthritis und Psoriasis-Arthritis liegt bei 5 mg zweimal täglich. Für die Retardtablette liegt die empfohlene Dosis für Patienten mit rheumatoider Arthritis bei einer Tablette täglich.

Bei Colitis ulcerosa wird in der Einleitungsphase der Behandlung eine Dosis von zweimal täglich 10 mg über einen Zeitraum von acht Wochen empfohlen. Bei unzureichendem Ansprechen kann die Einleitungsphase um weitere acht Wochen verlängert werden, sollte aber bei ausbleibendem Therapieerfolg in Woche 16 beendet werden. Bei Ansprechen in der Einleitungsphase beträgt die empfohlene Dosis in der Erhaltungsphase zweimal täglich 5 mg.

Die Filmtabletten und die Retardtabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Retardtabletten dürfen nicht zerkleinert, geteilt oder zerkaut werden (EMA, 2020).

Ursprünglich wurde Tofacitinib nur für die Indikation Rheumatoide Arthritis zugelassen. Grundlage waren sechs randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multi-zentrische Phase-III-Studien an erwachsenen Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis. Alle Studien waren mehrarmig und umfassten jeweils zwei Studienarme mit verschiedenen Dosierungen von Tofacitinib (5 mg zweimal täglich oder 10 mg zweimal täglich) (EMA, 2017).

In der Studie ORAL Start wurde mit Methotrexat verglichen, in der Studie ORAL Standard mit Adalimumab oder Placebo, in allen anderen Studien nur mit Placebo.

Die Studie ORAL Start umfasste 956 Patienten, die zuvor noch nicht mit Methotrexat behandelt worden waren. Sie erhielten entweder eine der beiden Dosierungen Tofacitinib oder Methotrexat in einer Dosis, die schrittweise auf maximal 20 mg pro Woche gesteigert wurde. Coprimäre Endpunkte waren der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des *American College of Rheumatology* (ACR 20) sowie als Maß für radiologisch erfassbare Gelenkschäden die mittlere Veränderung des van der Heijde/*Sharp Scores* (SHS) im Vergleich zum Ausgangswert, beides nach sechs Monaten, erhoben. ACR 20-Ansprechen wurde bei 71 % der Patienten mit Tofacitinib 5 mg, bei 76 % mit Tofacitinib 10 mg und bei 51 % mit Methotrexat festgestellt. Der Unterschied der beiden Tofacitinib-Gruppen im Vergleich zu Methotrexat war jeweils statistisch signifikant. Der SHS nahm mit Tofacitinib 5 mg um 0,2 Punkte, mit Tofacitinib 10 mg um weniger als 0,1 Punkte sowie mit Methotrexat um 0,8 Punkte zu. Der Unterschied der beiden Tofacitinib-Gruppen im Vergleich zu Methotrexat war jeweils statistisch signifikant (Lee et al., 2014).

Patienten, die auf Methotrexat unzureichend angesprochen hatten, wurden in die Studien ORAL Scan (n = 797) beziehungsweise in die Studie ORAL Standard (n = 717) eingeschlossen. In beiden Studien erhielten die Patienten eine Begleitmedikation mit einer stabilen Dosis Methotrexat. In der Studie ORAL Scan (Heijde, 2019) wurden jeweils doppelt so viele Patienten auf einen der Tofacitinib-Arme wie auf

Placebo randomisiert (4:4:2). In der Studie ORAL Standard wurden im gleichen Verhältnis wie auf die beiden Tofacitinib-Arme Patienten auf den Vergleichsarm mit Adalimumab randomisiert, und halb so viele auf Placebo (4:4:4:2) (Van Vollenhoven et al., 2012).

Coprimäre Endpunkte in beiden Studien waren der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des *American College of Rheumatology* nach sechs Monaten, der Anteil der Patienten mit Remission nach sechs Monaten, definiert als weniger als 2,6 Punkte auf der Skala *28-joint disease activity score using erythrocyte sedimentation rate* (DAS28-4 ESR), sowie die Veränderungen der körperlichen Funktion nach drei Monaten im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen mit dem *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI). In der Studie ORAL Scan wurde als weiterer coprimärer Endpunkt die mittlere Veränderung im modifizierten SHS nach sechs Monaten erhoben.

In der Studie ORAL Scan erreichten den Endpunkt ACR 20 52 % mit Tofacitinib 5 mg, 62 % mit Tofacitinib 10 mg und 25 % mit Placebo. Der Unterschied zwischen den Tofacitinib-Gruppen und Placebo war jeweils statistisch signifikant. Der SHS nahm mit Tofacitinib 5 mg um 0,12 Punkte, mit Tofacitinib 10 mg um 0,06 Punkte und mit Placebo um 0,47 Punkte zu. Dabei war nur der Unterschied zwischen den Gruppen Tofacitinib 10 mg und Placebo statistisch signifikant, nicht aber der zwischen Tofacitinib 5 mg und Placebo. Aus diesem Grund wurden für die Endpunkte Remission nach DAS28-4 (ESR) und HAQ-DI keine Signifikanztests durchgeführt. Nominal lag der Anteil der Patienten mit Remission bei 7 % mit Tofacitinib 5 mg, bei 16 % mit Tofacitinib 10 mg und 2 % mit Placebo. Der HAQ-DI nahm mit Tofacitinib 5 mg um 0,40 Punkte ab, mit Tofacitinib 10 mg um 0,54 Punkte und mit Placebo um 0,15 Punkte (Van Der Heijde et al., 2013).

In der Studie ORAL Standard erreichten den Endpunkt ACR 20 52 % mit Tofacitinib 5 mg, 53 % mit Tofacitinib 10 mg, 47 % mit Adalimumab und 28 % mit Placebo. Der HAQ-DI-Score nahm mit Tofacitinib 5 mg um 0,55 Punkte ab, mit Tofacitinib 10 mg um 0,61 Punkte, mit Adalimumab um 0,49 Punkte und mit Placebo um 0,24 Punkte. Remission nach DAS28-4 (ESR) erreichten 6 % mit Tofacitinib 5 mg, 13 % mit Tofacitinib 10 mg, 7 % mit Adalimumab und 1 % mit Placebo. Für alle Endpunkte waren die Unterschiede zwischen den Gruppen mit Wirkstoffen im Vergleich zu Placebo jeweils statistisch signifikant (Van Vollenhoven et al., 2012).

Patienten, die zuvor unzureichend auf DMARD angesprochen hatten, wurden in die Studien ORAL Solo (n = 610) beziehungsweise ORAL Sync (n = 792) eingeschlossen. In beiden Studien erhielten jeweils doppelt so viele Patienten eine der beiden Tofacitinib-Dosierungen wie Placebo (4:4:2-Randomisierung). In ORAL Solo (Fleischmann et al., 2012) war keine Begleitmedikation erlaubt, in ORAL Sync

(Kremer et al., 2013) erhielten die Patienten eine stabile Hintergrundtherapie mit einem konventionellen synthetischen DMARD, bei rund 80 % handelte es sich um Methotrexat.

In beiden Studien wurden die gleichen coprimären Endpunkte ausgewertet, jedoch teilweise zu unterschiedlichen Zeitpunkten: In ORAL Solo wurde der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des ACR 20 nach drei Monaten erhoben. Er lag mit Tofacitinib 5 mg bei 60 %, mit Tofacitinib 10 mg bei 66 % und mit Placebo bei 27 %. In ORAL Sync erfolgte die Erhebung nach sechs Monaten. ACR 20 erreichten 52 % mit Tofacitinib 5 mg, 57 % mit Tofacitinib 10 mg und 31 % mit Placebo. Der Unterschied beider Tofacitinib-Dosierungen im Vergleich zu Placebo war in beiden Studien statistisch signifikant.

Der Anteil der Patienten mit Remission nach DAS28-4 (ESR) wurde in ORAL Solo nach drei Monaten erhoben. Der Anteil lag bei 6 % mit Tofacitinib 5 mg, bei 9 % mit Tofacitinib 10 mg und bei 4 % mit Placebo. Allerdings war der Unterschied der beiden Tofacitinib-Dosierungen gegenüber Placebo nicht statistisch signifikant. In ORAL Sync erfolgte die Erhebung dieses Endpunkts nach sechs Monaten. Der Anteil lag mit Tofacitinib 5 mg bei 9 %, mit Tofacitinib 10 mg bei 13 % und mit Placebo bei 3 %. Der Unterschied beider Tofacitinib-Dosierungen im Vergleich zu Placebo war statistisch signifikant.

Die Veränderungen der körperlichen Funktion nach drei Monaten im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen mit dem HAQ-DI, wurden in beiden Studien nach drei Monaten erhoben. In ORAL Solo sank der HAQ-DI im Mittel um 0,50 Punkte mit Tofacitinib 5 mg, um 0,57 Punkte mit Tofacitinib 10 mg und um 0,19 Punkte mit Placebo. In ORAL Sync nahm der HAQ-DI im Mittel um 0,44 Punkte mit Tofacitinib 5 mg, um 0,53 Punkte mit Tofacitinib 10 mg und um 0,16 Punkte mit Placebo ab. Der Unterschied beider Tofacitinib-Dosierungen im Vergleich zu Placebo war in beiden Studien statistisch signifikant.

An der Studie ORAL Step nahmen 399 Patienten teil, die zuvor unzureichend auf die Behandlung mit einem TNF α -Inhibitor angesprochen hatten. Sie erhielten als Begleittherapie Methotrexat in einer stabilen Dosis von maximal 25 mg pro Woche. Coprimäre Endpunkte, jeweils beurteilt nach drei Monaten, waren der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des ACR 20, der Anteil der Patienten mit Remission nach DAS28-4 (ESR) sowie die Veränderungen der körperlichen Funktion im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen mit dem HAQ-DI.

ACR 20 erreichten 42 % mit Tofacitinib 5 mg, 48 % mit Tofacitinib 10 mg und 24 % mit Placebo. Der HAQ-DI sank im Mittel mit Tofacitinib 5 mg um 0,43 Punkte, mit Tofacitinib 10 mg um 0,46 Punkte und mit Placebo um 0,18 Punkte. Remission

nach DAS28-4 (ESR) erreichten mit Tofacitinib 5 mg 7 %, mit Tofacitinib 10 mg 9 % und mit Placebo 2 %. In allen coprimären Endpunkten waren die beiden Tofacitinib-Dosierungen Placebo jeweils überlegen.

Nach der Zulassung wurde für die Indikation Rheumatoide Arthritis die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-IIIb/IV-Studie ORAL Strategy veröffentlicht (Fleischmann et al., 2017). Daran nahmen 1.146 Patienten teil, die zuvor unzureichend auf eine Behandlung mit Methotrexat angesprochen hatten. Die Studie umfasste drei Studienarme, in denen die Behandlung jeweils über ein Jahr erfolgte: Tofacitinib-Monotherapie (5 mg zweimal täglich), eine Kombinationsbehandlung mit Tofacitinib (5 mg zweimal täglich) und Methotrexat sowie eine Kombinationsbehandlung mit Adalimumab (40 mg alle zwei Wochen) und Methotrexat. Die Dosierungen von Methotrexat entsprachen der stabilen Dosis, mit der die Patienten bereits vor der Studie behandelt worden waren. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit 50 %-Ansprechen nach den Kriterien des ACR 20 nach sechs Monaten. Die Studie war auf Nicht-Unterlegenheit für die Vergleiche Tofacitinib plus Methotrexat vs. Adalimumab plus Methotrexat, Tofacitinib Monotherapie vs. Tofacitinib plus Methotrexat und Tofacitinib Monotherapie vs. Adalimumab plus Methotrexat angelegt.

Den primären Endpunkt erreichten mit Tofacitinib Monotherapie 38 %, mit Tofacitinib plus Methotrexat 46 % und mit Adalimumab plus Methotrexat 44 %. Nicht-Unterlegenheit konnte für den Vergleich Tofacitinib plus Methotrexat vs. Adalimumab plus Methotrexat gezeigt werden, nicht jedoch für die beiden anderen Vergleiche.

2018 wurde die Zulassung von Tofacitinib um die Indikationen Psoriasis-Arthritis und Colitis ulcerosa erweitert.

Grundlage der Zulassung für Psoriasis-Arthritis waren die beiden pivotalen, randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studien OPAL Broaden und OPAL Beyond. Beteiligt waren erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis.

An der Studie OPAL Broaden (Mease et al., 2017) nahmen 422 Patienten teil, die zuvor unzureichend auf mindestens ein konventionelles synthetisches DMARD angesprochen hatten. Sie erhielten entweder Tofacitinib 5 mg zweimal täglich, Tofacitinib 10 mg zweimal täglich, Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen oder Placebo. Coprimäre Endpunkte, jeweils beurteilt nach drei Monaten, waren der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des ACR 20 und die Veränderungen der körperlichen Funktion im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen mit dem HAQ-DI.

ACR 20 erreichten 50 % der Patienten mit Tofacitinib 5 mg, 61 % mit Tofacitinib 10 mg, 52 % mit Adalimumab und 33 % mit Placebo. Der Unterschied zwischen den beiden Tofacitinib-Dosierungen und Placebo war jeweils statistisch signifikant. Für den Vergleich mit Adalimumab wurde kein Signifikanztest durchgeführt.

Der HAQ-DI-Score nahm mit Tofacitinib 5 mg um 0,35 Punkte ab, mit Tofacitinib 10 mg um 0,40 Punkte, mit Adalimumab um 0,38 Punkte und mit Placebo um 0,18 Punkte. Der Unterschied zwischen den beiden Tofacitinib-Dosierungen und Placebo war jeweils statistisch signifikant. Für den Vergleich mit Adalimumab wurde kein Signifikanztest durchgeführt.

An der Studie OPAL BEYOND (Gladman et al., 2017) nahmen 395 Patienten teil, die zuvor unzureichend auf mindestens einen TNF-alpha-Inhibitor angesprochen hatten. Sie erhielten entweder Tofacitinib 5 mg zweimal täglich, Tofacitinib 10 mg zweimal täglich oder Placebo. Coprimäre Endpunkte, jeweils beurteilt nach drei Monaten, waren der Anteil der Patienten mit 20 %-Ansprechen nach den Kriterien des ACR 20 und die Veränderungen der körperlichen Funktion im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen mit dem HAQ-DI.

ACR 20 erreichten 50 % der Patienten mit Tofacitinib 5 mg, 47 % mit Tofacitinib 10 mg und 24 % mit Placebo. Der Unterschied zwischen den beiden Tofacitinib-Dosierungen und Placebo war jeweils statistisch signifikant. Der HAQ-DI-Score nahm mit Tofacitinib 5 mg um 0,39 Punkte ab, mit Tofacitinib um 0,35 Punkte und mit Placebo um 0,14 Punkte. Der Unterschied zwischen den beiden Tofacitinib-Dosierungen und Placebo war jeweils statistisch signifikant.

Der Zulassung für die Indikation Colitis ulcerosa liegen drei pivotale, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studien mit erwachsenen Patienten zugrunde (Sandborn et al., 2017). In allen drei Studien war Remission der primäre Endpunkt, der zu verschiedenen Zeitpunkten ausgewertet wurde. Remission war jeweils definiert als ein Mayo-Gesamtscore von höchstens zwei Punkten, wobei auf keiner Teilskala mehr als ein Punkt und kein Punkt auf der Teilskala rektale Blutungen erreicht werden durften.

Die zweiarmigen Studien OCTAVE Induction 1 und 2 waren identisch aufgebaut und schlossen 598 bzw. 541 Patienten mit moderater bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ein, die auf eine vorherige Behandlung mit einem TNF α -Inhibitor nicht ausreichend angesprochen hatten. Sie erhielten eine Induktionstherapie entweder mit 10 mg Tofacitinib zweimal täglich oder mit Placebo. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit Remission nach acht Wochen.

Diesen Endpunkt erreichten 19 % bzw. 17 % der Patienten mit Tofacitinib und 8 % bzw. 4 % mit Placebo. Der Unterschied zwischen den Gruppen war jeweils statistisch signifikant.

An der dreiarmligen Studie OCTAVE Sustain nahmen 593 Patienten teil, die auf die Induktionstherapie in den Studien OCTAVE Induction 1 oder 2 angesprochen hatten. Sie erhielten eine Erhaltungstherapie mit Tofacitinib entweder in einer Dosis von 5 mg zweimal täglich, 10 mg zweimal täglich oder mit Placebo. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit Remission in Woche 52.

Diesen Endpunkt erreichten 34 % der Patienten mit Tofacitinib 5 mg, 41 % mit Tofacitinib 10 mg und 11 % mit Placebo. Der Unterschied der beiden Tofacitinib-Dosierungen gegenüber Placebo war jeweils statistisch signifikant.

In den Zulassungsstudien traten als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse Kopfschmerzen, Infektionen in Nase und Rachen, Durchfall, Übelkeit, Gelenkschmerzen und Hypertonie auf. Die schwerwiegendsten unerwünschten Wirkungen sind schwere und opportunistische Infektionen (EMA, 2017). Die Fachinformation enthält entsprechende Hinweise zum Umgang mit infektionsgefährdeten Patienten sowie zum Vorgehen beim Auftreten von Infektionen. Ebenso weist die Fachinformation auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen, besonders nicht-melanozytärer Hautkrebs, hin. Weitere mögliche unerwünschte Wirkungen umfassen Lymphozytopenie, Neutropenie, Abnahme der Hämoglobinwerte, Überempfindlichkeitsreaktionen, teilweise mit schwerwiegendem Ausmaß, sowie eine Erhöhung der Leberenzymwerte sowie Lipidwerte. Berichtet wurden auch über Fälle von interstitieller Lungenerkrankung sowie Magen-Darm-Perforationen, wobei eine ursächliche Beteiligung von Tofacitinib aber nicht eindeutig ist (EMA, 2020).

Als Maßnahmen zur Risikominimierung wurde der pU beauftragt, entsprechendes Schulungsmaterial zu entwickeln. Zur Verfügung stehen eine Broschüre und Checkliste für den Arzt sowie ein Patientenpass. Die Materialien informieren über notwendige Vorsichtsmaßnahmen wie Laborkontrollen sowie Anzeichen von schwerwiegenden Nebenwirkungen (EMA, 2017).

Nach der Zulassung erschienen drei Rote-Hand-Briefe. Im März 2019 wies ein Rote-Hand-Brief darauf hin, dass bei Patienten, die im Rahmen einer klinischen Prüfung Tofacitinib 10 mg zweimal täglich erhalten hatten, das Risiko für eine Lungenembolie sowie die Gesamtmortalität angestiegen war (AkdÄ, 2019a). Ein weiterer Rote-Hand-Brief im Mai 2019 führte auf dieser Basis weitere Vorsichtsmaßnahmen auf. Dazu gehört die Kontraindikation für die Dosis von 10 mg zweimal täglich bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Lungenembolien (AkdÄ, 2019b).

Ein Rote-Hand-Brief im März 2020 informierte über ein erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse sowie bei Patienten über 65 Jahre über ein erhöhtes Infektionsrisiko. Aus diesem Grund sollte der Einsatz von Tofacitinib bei Patienten über 65 Jahre nur erwogen werden, wenn keine geeignete Alternative zur Verfügung steht (AkdÄ, 2020). Die Fachinformationen wurden entsprechend ergänzt.

Die frühe Nutzenbewertung von Tofacitinib erfolgte getrennt für die verschiedenen Indikationen, außerdem wurden auch für verschiedene Patientengruppen jeweils unterschiedliche zVT benannt. Bei den Beschlüssen folgte der G-BA im Wesentlichen den Gutachten des IQWiG.

In der Indikation Rheumatoide Arthritis wurde der ursprüngliche Beschluss im Oktober 2017 gefasst (G-BA, 2017). Als Subgruppe a) wurden Patienten betrachtet, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem konventionellen synthetischen DMARD angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Als zVT wurden für diese Subgruppe alternative konventionelle synthetische DMARD als Mono- oder Kombinationstherapie gewählt. Für diese Patientengruppe wurde **kein Zusatznutzen** zuerkannt, da der pU keine entsprechende Studie vorgelegt hatte.

Als Subgruppe b) wurden Patienten betrachtet, die zuvor noch keine biologischen DMARD erhalten hatten und für die diese Therapie infrage kommt. Als zVT für diese Subgruppe wurden biologische DMARD (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab Pegol, Golimumab, Abatacept oder Tocilizumab) in Kombination mit Methotrexat herangezogen bzw. je nach Zulassungsstatus auch als Monotherapie bei Unverträglichkeit von Methotrexat. Der Zusatznutzen wurde in dieser Patientengruppe getrennt für Tofacitinib als Monotherapie (Subgruppe b1) und für Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat (Subgruppe b2) bewertet.

Für Subgruppe b1) wurde **kein Zusatznutzen** zuerkannt, da der pU keine entsprechenden Daten vorgelegt hat. Für Subgruppe b2) wurde auf der Basis der Studien ORAL Standard und ORAL *Strategy* ebenfalls **kein Zusatznutzen** zuerkannt, weil die Ergebnisse zu Teilpopulationen hinsichtlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen uneinheitlich waren. Der Beschluss wurde jedoch bis Mai 2018 befristet, danach konnte der pU Auswertungen der beiden Studien basierend auf den Gesamtpopulationen sowie eine metaanalytische Zusammenfassung vorlegen.

Der erneute Beschluss nach Fristablauf für die Subgruppe b2) erfolgte im November 2018. Dabei wurde erneut **kein Zusatznutzen** zuerkannt, weil sich in keiner Endpunktkategorie Vor- oder Nachteile für Tofacitinib plus Methotrexat gegenüber der zVT Adalimumab plus Methotrexat zeigten (G-BA, 2018).

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

Für diese Subgruppe wurde **kein Zusatznutzen** zuerkannt, weil die vorgelegten Daten wegen Verfristung nicht im Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt werden konnten (G-BA, 2017).

Der Beschluss zur Indikation Psoriasis-Arthritis erfolgte im Februar 2019 (G-BA, 2019b).

Als Subgruppe a) wurden dabei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis betrachtet, die auf eine vorangegangene DMARD-Behandlung unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Als zVT für diese Subgruppe wurden ein TNF-alpha-Inhibitor festgelegt (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab), ggf. in Kombination mit Methotrexat. Für diese Subgruppe wurde anhand der Studie OPAL BROADEN ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** zuerkannt, da sich moderate Vorteile für Tofacitinib gegenüber der zVT Adalimumab in einigen Morbiditätspunkten zeigten.






Als Subgruppe b) wurden Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis betrachtet, die auf eine vorangegangene Behandlung mit biologischen DMARD unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Als zVT für diese Subgruppe wurde der Wechsel auf ein anderes biologisches DMARD (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Secukinumab oder Ustekinumab) festgelegt, ggf. in Kombination mit Methotrexat. Für diese Subgruppe wurde **kein Zusatznutzen** zuerkannt, da der pU für diese Patientengruppe keine Daten vorgelegt hatte.

Der Beschluss zur Indikation Colitis ulcerosa wurde ebenfalls im Februar 2019 gefasst (G-BA, 2019a).

Als Subgruppe a) wurden Patienten betrachtet, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt. Als zVT wurde ein TNF-alpha-Inhibitor (Adalimumab, Infliximab oder Golimumab) festgelegt, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien. Als Subgruppe b) wurden Patienten betrachtet, die auf ein Biologikum (TNF-alpha-Inhibitor oder Integrin-

Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit vorliegt. Als zVT wurde ein TNF-alpha-Inhibitor (Adalimumab, Infliximab oder Golimumab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) festgelegt, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien.

Für beide Subgruppen wurde **kein Zusatznutzen** zuerkannt. Als tragende Gründe wurden angeführt, dass keine Studien vorgelegt wurden, die sich für direkte oder indirekte Vergleiche mit der zVT eignen (G-BA, 2019a).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 zweiter Januskinase-Inhibitor, weitere Zweit-/Drittlinien-Therapieoption bei rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis bzw. Colitis ulcerosa  	 Rheumatoide Arthritis und Colitis ulcerosa: kein Zusatznutzen      Psoriasis-Arthritis: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in einer von zwei Subgruppen	 teils günstiger, teils teurer als zVT  

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Tofacitinib^{1,3}	5 mg 2x tgl. oder 10 mg 1x tgl.	365	13.222,59 €^{1,3}
oder			
Tofacitinib + Methotrexat^{1,2}	s.o. 7,5 – 20 mg 1x wöch. oder (7,5 – 30 mg 1x wöch.)	s.o. 52	s.o. 50,44 € – 936,04 € (50,44 € – 951,70 €) 13.273,03 € – 14.158,63 €¹ (13.273,03 € – 14.174,29 €)²

zVT Rheumatoide Arthritis a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inkl. MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben

Methotrexat	7,5 — 20 mg 1x wöch.	52	50,44 € — 936,04 €
Leflunomid	10 — 20 mg 1x tgl.	365	566,85 € — 781,14 €
Sulfasalazin	2.000 — 3.000 mg 2 — 3x tgl.	365	281,68 € — 422,52 €
Chloroquinphosphat	250 mg 1x tgl.	322	79,44 €
Hydroxychloroquinsulfat	200 — 400 mg 1 — 2x tgl.	365	102,09 € — 204,18 €

zVT Rheumatoide Arthritis b) bDMARD-naive Patienten, die erstmalig eine Gabe von bDMARDs benötigen b1) Tofacitinib in Monotherapie bei Kontraindikation für oder intolerable UAW unter MTX, b2) Tofacitinib plus MTX, c) Tofacitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX

Adalimumab ^{4,6} ± Methotrexat ^{5,6}	40 mg alle 2 Wochen s.o.	26 s.o.	12.153,79 € — 23.073,05 € ⁴⁶ s.o. 12.204,23 € — 24.009,09 €⁵⁶
Etanercept ^{4,6} ± Methotrexat ^{5,6}	50 mg 1x wöch. s.o.	52 s.o.	14.536,12 € — 18.336,11 € ⁴ s.o. 14.586,56 € — 19.272,15 €⁵⁶
Certolizumab Pegol ^{4,6} ± Methotrexat ^{5,6}	200 mg alle 2 Wochen s.o.	26 s.o.	20.635,25 € ^{4,6} s.o. 20.685,69 € — 21.571,29 €⁵⁶
Golimumab + Methotrexat ^{5,6}	50 mg 1x monatl. s.o.	12 s.o.	21.935,04 € s.o. 21.985,48 € — 22.871,08 €⁵⁶
Abatacept + Methotrexat ⁵	125 mg 1x wöch. s.o.	52 s.o.	19.758,09 € s.o. 19.808,53 € — 20.694,14 €⁵⁶
Tocilizumab ^{4,6} ± Methotrexat ^{5,6}	162 mg 1x wöch. s.o.	52 s.o.	23.415,43 € ^{4,6} s.o. 23.465,87 € — 24.351,47 €⁵⁶
Rituximab + Methotrexat ⁶	1.000 mg pro Zyklus 2 Zyklen pro Jahr s.o.	2 — 4 s.o.	7.108,24 € — 16.422,40 € s.o. 7.158,68 € — 17.358,44 €⁶

zVT Psoriasis-Arthritis a) Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, b) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Methotrexat	7,5 — 30 mg 1x wöch.	52	50,44 € — 951,70 €
Adalimumab ± Methotrexat	40 mg alle 2 Wochen 7,5 — 30 mg 1x wöch.	26 52	12.153,79 € — 23.073,05 € 50,44 € — 951,70 € 12.204,23 € — 24.976,46 €
Certolizumab Pegol ± Methotrexat	200 mg alle 2 Wochen 7,5 — 30 mg 1x wöch.	26 52	20.635,25 € 50,44 € — 951,70 € 20.685,69 € — 21.586,95 €
Etanercept ± Methotrexat	50 mg 1x wöch. 7,5 — 30 mg 1x wöch.	52 52	14.536,12 € — 18.336,11 € 50,44 € — 951,70 € 14.586,56 € — 19.287,81 €
Golimumab ± Methotrexat	50 mg 1x monatl. s.o.	12 s.o.	21.935,04 € s.o. 21.985,48 € — 22.886,74 €
Infliximab ± Methotrexat	5 mg/kg KG alle 8 Wochen s.o.	6,5 s.o.	14.585,79 € — 18.979,12 € s.o. 14.636,23 € — 19.930,82 €

Secukinumab ⁷	150 — 300 mg 1x monatl.	12	10.555,78 € — 21.111,56 € ⁷
± Methotrexat ⁷	s.o.	s.o.	s.o.
			10.606,22 € — 22.063,26 €⁷
Ustekinumab ⁷	45 mg alle 12 Wochen	4,3	22.302,47 € ⁷
± Methotrexat ⁷	s.o.	s.o.	s.o.
			22.352,91 € — 23.254,17 €⁷
zVT Colitis ulcerosa			
Adalimumab	40 mg alle 2 Wochen	26	12.153,79 € — 23.073,05 €
Golimumab	50 mg 1x monatl.	13	21.935,04 €
Infliximab	5 mg/kg KG alle 8 Wochen	6,5	14.585,79 € — 18.979,12 €
Vedolizumab	300 mg alle 8 Wochen	6,5	16.458,46 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

¹ Therapie bei Rheumatoider Arthritis

² Therapie bei Psoriasis-Arthritis

³ Therapie bei Colitis ulcerosa

⁴ zVT bei Rheumatoider Arthritis Patientenpopulation b1)

⁵ zVT bei Rheumatoider Arthritis Patientenpopulation b2)

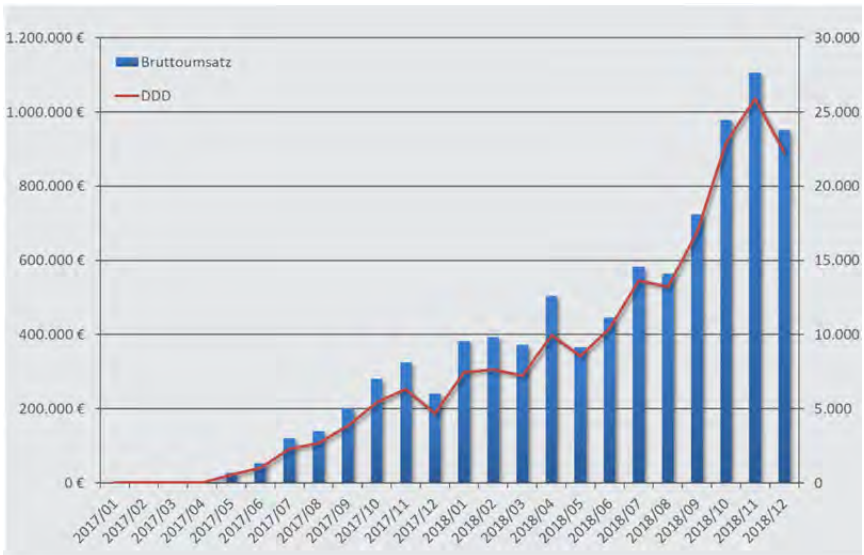
⁶ zVT bei Rheumatoider Arthritis Patientenpopulation c)

⁷ zusätzliche zVT bei Psoriasis-Arthritis Patientenpopulation b)

Versorgungsanalysen

Nach der Zulassung im März 2017 beginnt der kontinuierliche Anstieg der verordneten Tagesdosen von Tofacitinib im betrachteten Zeitraum. Das Maximum wird im November 2018 mit 25.893 DDD erreicht. Die Bruttoumsätze verlaufen parallel zu den verordneten Tagesdosen. Das Maximum wird ebenfalls im November 2018 mit 1.105.706,82 € erreicht. Die Entwicklungen scheinen im betrachteten Zeitraum unabhängig von den Gutachten des G-BA zu verlaufen.

Abbildung 4.30: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Tofacitinib nach Monaten (2017 – 2018)



Quellen

- AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2019a). Drug Safety Mail 2019-16. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2019-16.html>, letzter Zugriff: 02.04.2020.
- AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2019b). Drug Safety Mail 2019-32. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2019-32.html>, letzter Zugriff: 02.04.2020.
- AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2020). Drug Safety Mail 2020-17. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2020-17.html>, letzter Zugriff: 02.04.2020.
- atd – arznei-telegramm Datenbank. (2020). Wirkstoff: Tofacitinib. <https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstx.php3?art=mono&nummer=AOHQ&ord=uaw>, letzter Zugriff: 02.04.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2017). EPAR (Public Assessment Report) Xeljanz®. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz>, letzter Zugriff: 02.04.2020.
- EMA – European Medicines Agency. (2020). Fachinformation Xeljanz® (Stand Januar 2020). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_en.pdf, letzter Zugriff: 02.04.2020.
- Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD et al. (2012). Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 367(6): 495–507.

- Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z et al. (2017). Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet* 390(10093): 457–468.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Berlin, Heidelberg: Springer: 53–148.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/287/>, letzter Zugriff: 02.04.2020.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (Neubewertung nach Fristablauf: Rheumatoide Arthritis). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/361/>, letzter Zugriff: 02.04.2020.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2019a). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis Ulcerosa). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/380/>, letzter Zugriff: 02.04.2020.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2019b). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis Arthritis). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/379/>, letzter Zugriff: 02.04.2020.
- Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A et al. (2017). Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *New Engl J Med* 377(16): 1525–1536.
- van der Heijde D, Strand V, Tanaka Y, Keystone E, Kremer J, Zerbini C et al. (2019). Tofacitinib in Combination With Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis: Clinical Efficacy, Radiographic, and Safety Outcomes From a Twenty-Four-Month, Phase III Study. *Arthritis Rheumatol.* 71(6): 878-891.
- Kremer J, Li ZG, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E et al. (2013). Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: A randomized trial. *Ann Intern Med* 159(4): 253–261.
- Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D et al. (2014). Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 370(25): 2377–2386.
- Mease P, Hall S, FitzGerald O, Van Der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F et al. (2017). Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *New Engl J Med* 377(16): 1537–1550.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung (2019). Tofacitinib|Xeljanz| 51 | 2017|. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/tofacitinibxeljanzr512017/>, letzter Zugriff: 20.04.2020.
- Prescrire Int. (2019). Tofacitinib (Xeljanz) in psoriatic arthritis. *Prescrire International* 28: 291.
- Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D’Haens GR, Vermeire S, Schreiber S et al. (2017). Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New Engl J Med* 376(18): 1723–1736.
- Van Der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C et al. (2013). Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: Twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* 65(3): 559–570.
- Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Meijide JAG, Wagner S et al. (2012). Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 367(6): 508–519.

4.31 Venetoclax

Handelsname: Venclyxto®	Pharmazeutischer Unternehmer: AbbVie
Indikation: Chronische lymphatische Leukämie	Markteinführung: Januar 2017
ATC-Code: L01XX52	DDD: 0,4 g
Darreichungsform: Filmtabletten	▼

Bewertung

Venetoclax hemmt das B-Zell-Lymphom-2-Protein (BCL-2), indem es an dieses bindet. Das Protein befindet sich in der äußeren Mitochondrienmembran und wirkt antiapoptotisch. Bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ist BCL-2 häufig in den entarteten B-Lymphozyten überexprimiert und vermittelt somit das Überleben der Tumorzellen. Durch Hemmung von BCL-2 bewirkt Venetoclax die Einleitung des programmierten Zelltodes (Fachinformation Venclyxto®, 2020).

Mittlerweile ist Venetoclax für drei Anwendungsgebiete zentral zugelassen. Die erste, damals noch bedingte (*Conditional Marketing Authorisation, CMA*) Zulassung erhielt es im Dezember 2016 für die Anwendung als Monotherapie. Diese umfasst zum einen die Behandlung von Erwachsenen mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die entweder eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für eine Behandlung mit einem Inhibitor des BCR-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten und zum anderen die Behandlung von Erwachsenen mit CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor BCR-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat (CHMP, 2016). Nach Vorlage weiterer Daten aus der Studie M14-032 wurde im November 2018 eine reguläre Zulassung erteilt (CHMP, 2018b). Seit Oktober 2018 ist Venetoclax zudem zugelassen in Kombination mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben (CHMP, 2018a). Seit März 2020 besteht des Weiteren eine Zulassung in Kombination mit dem Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab für Erwachsene mit nicht vorbehandelter CLL (CHMP, 2020). Venetoclax wurde im Januar 2017 unter dem Namen Venclyxto® auf dem deutschen Markt eingeführt und steht als Filmtablette in den Stärken 10 mg, 50 mg und 100 mg zur Verfügung. Die empfohlenen Dosierschemata unterscheiden sich für die drei zugelassenen Varianten Monotherapie, Kombination mit Rituximab und Kombination mit Obinutuzumab hinsichtlich des Einnahmebeginns und der Einnahmedauer von Venetoclax. Grundsätzlich wird dieses jedoch immer über fünf Wochen hinweg von 20 mg auf 400 mg aufdosiert, wobei während der gesamten fünften Woche bereits die Erhal-

tungsdosis von 400 mg erreicht ist, welche anschließend weiterhin einmal täglich eingenommen wird. Die schrittweise Aufdosierung dient der Verringerung des Risikos für ein Tumor-Lyse-Syndrom. Zudem sollen Patienten zu Beginn der Venetoclax-Therapie eine Prophylaxe mit antiurikämisch wirkenden Substanzen und Flüssigkeitszufuhr bekommen, wobei diese je nach Risiko für ein Tumor-Lyse-Syndrom in Dauer und Umfang variiert. Die Einnahme von Venetoclax sollte mit einer Mahlzeit und immer etwa zur gleichen Zeit erfolgen. Detailliertere Informationen befinden sich in der Langversion dieses Reports und in der Fachinformation (Fachinformation Venclyxto®, 2020).

Die Zulassung von Venetoclax zur Monotherapie basiert auf zwei noch laufenden Studien: der multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-II-Studie M13-982 und der multizentrischen, offenen, unkontrollierten, zweiarmigen Studie M14-032. Eine Zuordnung der einzelnen Studienteilnehmer zu den beiden Teilanwendungsgebieten der Monotherapie – zum einen CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor(BCR)-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen hatten und zum anderen CLL-Patienten ohne 17p-Deletion und TP53-Mutation, die sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des BCR-Signalwegs ein Therapieversagen hatten – ist aufgrund der jeweiligen Einschlusskriterien der beiden Studien nicht möglich.

Die Studie M13-982 (Sponsor: AbbVie, NCT01889186) schloss 158 Patienten mit rezidivierender, refraktärer oder unbehandelter CLL mit 17p-Deletion ein, wobei 71 % der Teilnehmer auch eine TP53-Mutation aufwiesen. Der Anteil unbehandelter Patienten lag lediglich bei 3 %, sodass für diese Subgruppe anhand der Studie keine validen Aussagen getroffen werden können. Im Mittel waren bereits zwei Vortherapien erfolgt. Nur 10 % der Studienteilnehmer waren mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs vorbehandelt. Venetoclax wurde schrittweise aufdosiert und anschließend einmal täglich zu 400 mg appliziert bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder der Beendigung der Studienteilnahme. Primärer Endpunkt war zunächst die Gesamtansprechrate. Im Rahmen der Erweiterung der Kohorte von zunächst 107 auf 158 Patienten wurden zusätzlich sicherheitsrelevante Aspekte wie der Anteil der Patienten mit UAE und die Veränderung von Laborwerten als primäre Endpunkte definiert. Die nachfolgend dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den publizierten Datenschnitt vom 4. April 2017. Eine komplette Remission mit oder ohne vollständige Erholung des Knochenmarks erreichten 20 % der Studienteilnehmer. Weitere 57 % wiesen eine Teilremission auf, sodass die Gesamtansprechrate 77 % betrug. Einer der sekundären Endpunkte war das mittlere progressionsfreie Überleben, welches bei 27,2 Monaten (95 % KI [21,9; nicht ermittelbar]) lag. Das mediane Gesamtüberleben konnte noch nicht ermittelt

werden. Bei 13 % der Patienten trat eine Richter-Transformation auf, die zum Abbruch der Studienteilnahme führte. Zudem beendeten 11 % der Teilnehmer die Venetoclax-Einnahme aufgrund von UAE. Insgesamt hatten 75 % der Patienten schwerwiegende UAE (Grad ≥ 3). Zu den häufigsten zählten Neutropenien (40 %), Infektionen (25 %), Thrombozytopenien und Anämien (jeweils 15 %). Gemäß Laborparametern hatten 5 % ein Tumor-Lyse-Syndrom, jedoch zeigte sich dieses bei keinem der Patienten klinisch (Stilgenbauer et al., 2018). Der Abschluss der Studie soll im November 2020 erfolgen (ClinicalTrials.gov, 2020e).

In die Studie M14-032 (Sponsor: AbbVie, NCT02141282) wurden insgesamt 127 Patienten mit CLL eingeschlossen, die rezidiert oder refraktär auf eine Behandlung mit einem Inhibitor des BCR-Signalweges sind. Auch bei dieser Studie wurde die Kohorte von ursprünglich geplanten 64 Studienteilnehmern durch eine Protokolländerung erweitert. Es erfolgte eine Unterteilung danach, welchen Inhibitor des BCR-Signalweges sie zuletzt erhalten hatten. Im Arm A war dies Ibrutinib, im Arm B Idelalisib. Einige Patienten hatten bereits beide Wirkstoffe erhalten. Im Arm A waren es 12 % der Patienten, im Arm B 28 %. Im Mittel lag die Anzahl der Vorbehandlungen im Arm A bei vier und im Arm B bei drei. Im Arm A waren 91 Patienten eingeschlossen, von denen 51 % eine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation hatten. Im Arm B waren 36 Patienten, wobei 31 % eine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufwiesen. Standardmäßig wurde Venetoclax für alle Studienteilnehmer innerhalb von fünf Wochen auf 400 mg täglich aufdosiert. Abweichend davon war in der Expansionskohorte auch eine verkürzte Aufdosierung innerhalb von drei Wochen bei Patienten mit hoher Tumorlast möglich (acht Patienten) sowie eine Dosissteigerung auf 600 mg, falls ein Ansprechen ausblieb (vier Patienten). Diese beiden Varianten sind jedoch nicht von der jetzigen Zulassung gedeckt. Die nachfolgend dargestellten Ergebnisse beziehen sich jeweils auf den publizierten Datenschnitt vom 30. Juni 2017. Primärer Endpunkt der Studie ist die Gesamtansprechrate. Sie lag im Arm A bei 65 % und im Arm B bei 67 %. Eine komplette Remission mit oder ohne vollständige Erholung des Knochenmarks erreichten 9 % der Teilnehmer im Arm A und 5 % im Arm B. Zudem wiesen 56 % im Arm A und 58 % im Arm B eine Teilremission auf. Als einer der sekundären Endpunkte wurde das mittlere progressionsfreie Überleben ermittelt, welches im Arm A bei 24,7 Monaten (95 % KI [19,2; nicht ermittelbar]) lag und im Arm B noch nicht erreicht war. Das mittlere Gesamtüberleben konnte in beiden Armen noch nicht ermittelt werden. Bei 5 % der Patienten im Arm A und 6 % im Arm B trat eine Richter-Transformation auf, die zum Abbruch der Studienteilnahme führte. Zudem beendeten im Arm B 7 % der Teilnehmer die Venetoclax-Einnahme aufgrund von UAE. Zu den häufigsten schwerwiegenden UAE (Grad ≥ 3) zählten Neutropenien (51 % bzw. 50 %), Thrombozytopenien (29 % bzw. 25 %), Anämien (29 % bzw. 17 %), Hypokaliämien (5 % bzw. 11 %), Hypophosphatämien (13 % bzw. nicht angegeben)

und Pneumonien (je 6 %). Bei keinem der Patienten zeigte sich klinisch ein Tumor-Lyse-Syndrom (Jones et al., 2018; Coutre et al., 2018). Der Abschluss der Studie M14-032 ist für Dezember 2021 geplant (ClinicalTrials.gov, 2020a).

In beiden Studien werden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter anderem mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Zwar wurden beim G-BA Ergebnisse aus den Datenschnitten vom 15. Juni 2017 (Studie M13-982: 73 Patienten) bzw. 26. Juli 2017 (Studie M14-032: 72 Patienten) vorgelegt, Ergebnisse zur Lebensqualität der Gesamtpopulationen waren jedoch zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses noch nicht publiziert (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, 2018).

Kontrollierte Studien zur Venetoclax-Monotherapie bei CLL fehlen. Derzeit laufen noch zwei multizentrische, offene, einarmige Phase-III-Studien: VENICE-I (Sponsor: AbbVie, NCT02756611), welche als primären Endpunkt die Rate kompletter Remissionen aufweist, und VENICE-II (Sponsor: AbbVie, NCT02980731), welche den Einfluss von Venetoclax auf die Lebensqualität untersucht. Die Studien sollen im April und Juni 2022 abgeschlossen werden (ClinicalTrials.gov, 2020j; ClinicalTrials.gov, 2020d).

Die Kombination aus Venetoclax und Rituximab wurde auf Basis der multizentrischen, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie MURANO (Sponsor: Hoffmann-La Roche, NCT02005471) zugelassen. Die Nachbeobachtung läuft noch bis voraussichtlich Ende Juni 2022 (ClinicalTrials.gov, 2020i). Von den 389 Studienteilnehmern mit refraktärer oder rezidivierter CLL wurden 194 in den Venetoclax-Rituximab-Arm (V-R-Arm) und 195 in den Bendamustin-Rituximab-Arm (B-R-Arm) randomisiert. Im B-R-Arm erhielten sieben Patienten keine erste Dosis der Studienmedikation. Alle Patienten hatten eine bis drei Vorbehandlungen erhalten. Im V-R-Arm begann die Behandlung mit der Aufdosierung von Venetoclax. Anschließend wurden für zwei Jahre einmal täglich 400 mg Venetoclax eingenommen. Zudem begann mit dem Ende der Aufdosierungsphase die Rituximab-Gabe. Dieses wurde in sechs 28-Tage-Zyklen appliziert. Im ersten Zyklus erhielten die Teilnehmer im V-R-Arm 375 mg/m² KOF Rituximab am Tag 1, in den Zyklen zwei bis sechs 500 mg/m² KOF am Tag 1. Im B-R-Arm fand die Behandlung mit beiden Wirkstoffen in 28-Tage-Zyklen statt. Bendamustin wurde über sechs Zyklen jeweils an den Tagen 1 und 2 zu 70 mg/m² KOF appliziert. Die Rituximab-Dosierung erfolgte analog zum V-R-Arm. Beim Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten inakzeptabler UAE wurde die jeweilige Medikation beendet. Alle folgenden Studienergebnisse beziehen sich auf den publizierten Datenschnitt vom 8. Mai 2018. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben, welches im V-R-Arm signifikant länger war als im B-R-Arm (HR = 0,16; 95 % KI [0,12; 0,23], p < 0,001). Der Effekt

war über alle Subgruppen hinweg konsistent außer für asiatische Patienten, welche in dieser Studie nur sehr gering repräsentiert waren. Beim Gesamtüberleben, einem der sekundären Endpunkte, zeigte sich ebenfalls ein Vorteil zugunsten von Venetoclax plus Rituximab (HR = 0,50; 95 % KI [0,30; 0,85], p = 0,0093). Zwei bis drei Monate nach Ende der Kombinationstherapie erreichten 82,5 % im V-R-Arm und 23,1 % im B-R-Arm eine nicht nachweisbare minimale Resterkrankung (weniger als eine CLL-Zelle pro 10.000 Leukozyten).

Im V-R-Arm brachen 15 % die Therapie aufgrund von UAE ab. Schwerwiegende UAE (Grad ≥ 3) traten während der Kombination mit Rituximab bei 74,7 % der Patienten auf, während der anschließenden Venetoclax-Monotherapie-Phase bei 34,5 %. Insgesamt hatten 15 Teilnehmer im V-R-Arm ein tödliches UAE. Vergleiche zum B-R-Arm wurden für diesen Datenschnitt nicht dargestellt (Kater et al., 2019). Gemäß Datenschnitt vom 8. Mai 2017 hatten 82,0 % im V-R-Arm ein schwerwiegendes UAE (Grad ≥ 3) und 70,2 % im B-R-Arm. Numerisch war der Unterschied am größten bei den Neutropenien (57,7 % vs. 38,8 %). Allerdings traten im V-R-Arm zahlenmäßig weniger fieberhafte Neutropenien auf (3,6 % vs. 9,6 %). Infektionen waren ebenfalls numerisch seltener im V-R-Arm zu verzeichnen (17,5 % vs. 21,8 %) (Seymour et al., 2018).

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden für Venetoclax plus Rituximab versus Bendamustin plus Rituximab mittels des Fragebogens EORTC QLQ-30 erfasst, sind allerdings noch nicht vollständig publiziert (ClinicalTrials.gov, 2020i).

Die Zulassung der Kombination aus Venetoclax und Obinutuzumab in der CLL-Erstlinientherapie basiert auf der multizentrischen, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie CLL14 (Sponsoren: Hoffmann-La Roche und AbbVie, NCT02242942). Die Nachbeobachtung läuft noch bis voraussichtlich September 2020 (ClinicalTrials.gov, 2020h). Die 432 Studienteilnehmer mit unvorbehandelter CLL wurden 1:1 randomisiert in den V-O-Arm oder in den Chlorambucil-Obinutuzumab-Arm (C-O-Arm). Davon wiesen im V-O-Arm 8,5 % eine 17p-Deletion auf, im C-O-Arm lag der Anteil bei 7,3 %. Eine TP53-Mutation war bei 11,1 % bzw. 8,3 % der Teilnehmer vorhanden. Vier Patienten im V-O-Arm und zwei im C-O-Arm erhielten keine erste Dosis der Studienmedikation. Diese wurde in beiden Armen über zwölf 28-Tage-Zyklen verabreicht. Obinutuzumab wurde dabei nur in den ersten sechs Zyklen angewendet. Im ersten Zyklus wurden insgesamt 3.000 mg Obinutuzumab appliziert, entweder verteilt auf die Tage 1, 2, 8 und 15 (100 mg – 900 mg – 1.000 mg – 1.000 mg) oder gleichmäßig verteilt auf die Tage 1, 8 und 15. In den darauffolgenden Zyklen zwei bis sechs fand nur noch an Tag 1 eine Gabe von 1.000 mg Obinutuzumab statt. Im V-O-Arm begann am Tag 22 des ersten Zyklus die Venetoclax-Einnahme und wurde über fünf Wochen schrittweise erhöht. In der

fünften Woche lag die Dosis bei 400 mg, welche anschließend bis zum Ende des zwölften Zyklus täglich eingenommen wurde. Im C-O-Arm wurden 0,5 mg Chlorambucil an den Tagen 1 und 15 jedes Zyklus bis zum Ende des zwölften Zyklus eingenommen. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben, bei welchem Venetoclax plus Obinutuzumab überlegen war (HR = 0,35; 95 % KI [0,23; 0,53], $p < 0,001$). Auch für die beiden Subgruppen der Patienten mit 17p-Deletion bzw. mit TP53-Mutation war der Effekt konsistent. Beim Gesamtüberleben, welches einer der sekundären Endpunkte war, zeigte sich tendenziell ein Nachteil für den V-O-Arm, jedoch war der Unterschied zum C-O-Arm nicht signifikant (HR = 1,24; 95 % KI [0,64; 2,40], $p = 0,52$). Das mittlere Gesamtüberleben war in beiden Armen noch nicht erreicht. Die Gesamtansprechrates lag bei 84,7 % für Venetoclax plus Obinutuzumab und 71,3 % für Chlorambucil plus Obinutuzumab (OR = 2,3; 95 % KI [1,4; 3,6], $p = 0,0007$). Ein komplettes Ansprechen erreichten 49,5 % bzw. 23,1 % der Patienten (OR = 3,3; 95 % KI [2,2; 5,1], $p < 0,0001$).

Für schwerwiegende UAE (Grad ≥ 3) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (78,8 % vs. 76,6 %). Zu den häufigsten zählten Neutropenien (52,8 % vs. 48,1 %), wobei 5,2 % im V-O-Arm und 3,7 % im C-O-Arm fieberhaft waren, Thrombozytopenien (13,7 % vs. 15,0 %), Anämien (8,0 % vs. 6,5 %), Infektionen (17,5 % vs. 15,0 %) und infusionsbedingte Reaktionen (9,0 % vs. 10,3 %). Signifikante Unterschiede zuungunsten von Venetoclax plus Obinutuzumab bestanden für gastrointestinale Beschwerden (8,0 % vs. 3,3 %, $p = 0,03$) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (11,8 % vs. 5,6 %, $p = 0,02$). Sekundärmalignome traten bei 13,7 % der Patienten im V-O-Arm und 10,3 % im C-O-Arm auf (Fischer et al., 2019).




In der CLL-14-Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des Fragebogens EORTC QLQ-30 erfasst. Die Daten waren jedoch zum Redaktionsschluss noch nicht publiziert (ClinicalTrials.gov, 2020h).

Derzeit noch laufende Studien zur Kombination aus Venetoclax und Obinutuzumab sind EVOLVE CLL/SLL (Sponsor: National Cancer Institute, NCT04269902), welche sich mit dem Zeitpunkt des Therapiebeginns befasst, und CRISTALLO (Sponsor: Hoffmann-La Roche, NCT04285567), welche Venetoclax plus Obinutuzumab gegen Fludarabin plus Cyclophosphamid plus Rituximab (FCR-Schema) oder Bendamustin plus Rituximab untersucht. Die EVOLVE CLL/SLL-Studie wird voraussichtlich erst im Oktober 2028 abgeschlossen (ClinicalTrials.gov, 2020i). Bei CRISTALLO soll die Datenerhebung hinsichtlich des primären Endpunktes minimale Resterkrankung bis April 2023 beendet sein, die Nachbeobachtung läuft jedoch planmäßig bis Ende Februar 2024 (ClinicalTrials.gov, 2020g).

Das Studienprogramm zu Venetoclax ist insgesamt sehr umfangreich. Ausführlichere Informationen dazu finden sich in der Langversion dieses Reports. Die größte derzeit laufende Studie ist die GAIA-Studie, welche auch den Namen CLL13 trägt (Sponsor: Deutsche CLL Studiengruppe, NCT02950051). Sie untersucht eine Standard-Chemotherapie versus Venetoclax plus Rituximab versus Venetoclax plus Obinutuzumab versus die bisher nicht zugelassene Kombination aus Venetoclax plus Obinutuzumab plus Ibrutinib (Bruton-Kinase-Inhibitor) in der CLL-Erstlinientherapie bei Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation. Die Datenerhebung für die beiden primären Endpunkte – progressionsfreies Überleben und Anteil der Patienten ohne minimale Resterkrankung – soll im Januar 2023 abgeschlossen werden (ClinicalTrials.gov, 2020k). Mehrere Studien prüfen zudem die zum jetzigen Zeitpunkt nicht zugelassene Kombination von Venetoclax mit dem Nukleosid-Analogen Azacitidin bei akuter myeloischer Leukämie (AML), darunter die laufenden Studien VIALE-M (Sponsor: AbbVie, NCT04102020) und VIALE-T (Sponsor: AbbVie, NCT04161885) sowie die kürzlich vorzeitig abgeschlossene, aber noch nicht publizierte Studie VIALE-A (Sponsor: AbbVie, NCT02993523) (ClinicalTrials.gov, 2020b; ClinicalTrials.gov, 2020c; ClinicalTrials.gov, 2020f).

Der G-BA bewertete den Zusatznutzen von Venetoclax bei Erwachsenen mit CLL bisher in drei Verfahren: zwei zur Monotherapie und eines zur Kombinationstherapie mit Rituximab. Ein viertes Bewertungsverfahren für die im März 2020 neu zugelassene Kombination aus Venetoclax und Obinutuzumab in der CLL-Erstlinientherapie soll Mitte Oktober 2020 abgeschlossen werden (G-BA, 2020). Bei der ersten Nutzenbewertung im Juni 2017 hatte Venetoclax den Status als *Orphan*-Arzneimittel, sodass der Zusatznutzen der Monotherapie bereits als belegt galt. Der G-BA stuft den Zusatznutzen auf Basis der nicht-vergleichenden Studien M13-982 und M14-032 als nicht quantifizierbar ein (G-BA, 2017). Nach der Aufhebung des *Orphan*-Arzneimittel-Status erfolgte im Mai 2018 eine Neubewertung der Venetoclax-Monotherapie. Als zVT wurden Ibrutinib, Idelalisib plus Rituximab und *Best-Supportive-Care* (BSC) herangezogen. Der G-BA stellte fest, dass der **Zusatznutzen nicht belegt** ist. Der Beschluss ist befristet bis zum 15. Juni 2022 (G-BA, 2019a). In einem dritten Verfahren wurde die Kombination von Venetoclax mit Rituximab bewertet. Zu Subgruppe a) zählten dabei Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und die bereits mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben. Eine patientenindividuelle Chemo-Immuntherapie unter Auswahl von Bendamustin, Chlorambucil, Fludarabin mit Cyclophosphamid und Ibrutinib mit Bendamustin, jeweils kombiniert mit Rituximab, stellte die zVT dar. Der G-BA differenzierte noch weiter und stellte auf Basis der MURANO-Studie fest, dass für jene Patienten, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** von Venetoclax

vorliegt. Für jene Patienten, für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, stellte der G-BA aufgrund nicht vorhandener Daten **keinen Zusatznutzen** fest. In Subgruppe b) wurden Patienten betrachtet, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben und die eine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist. Die zVT bestand aus Ibrutinib, Idelalisib plus Rituximab oder BSC, letzteres jedoch nur für Patienten, bei denen eine vorangegangene Therapie mit Ibrutinib oder mit Idelalisib plus Rituximab versagt hat. Ein **Zusatznutzen** für Venetoclax plus Rituximab ist gemäß G-BA für diese Subgruppe **nicht belegt** (G-BA, 2019b).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen*	Kosten
 <p>erster zugelassener BCL-2-Inhibitor erweitert in Kombination mit Rituximab die Therapieoptionen für bereits vorbehandelte CLL-Patienten</p>	 <p>verlängertes Gesamtüberleben für die Kombination mit Rituximab belegt gegenüber Bendamustin plus Rituximab bei Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die mindestens eine vorherige Therapie hatten</p>	 <p>Venetoclax plus Rituximab teurer als die zVT außer Ibrutinib plus Bendamustin plus Rituximab</p>

*Aufgrund des noch laufenden Nutzenbewertungsverfahrens zu Venetoclax plus Obinutuzumab und den dadurch fehlenden Angaben zur Anzahl der Patienten in der GKV-Population wurde diese Kombination für die Tabelle nicht berücksichtigt.

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	Mittel der Reserve in Kombination mit Rituximab für vorbehandelte Patienten ohne 17p-Deletion und TP53-Mutation; unklarer Stellenwert der Monotherapie und bei Patienten mit den beiden o.g. Mutationen	In der Erstlinientherapie (Kombination mit Obinutuzumab bzw. Ibrutinib) derzeit aufgrund zu kurzer Nachbeobachtungsdauer bzw. fehlender randomisierter kontrollierter Studien nicht sicher beurteilbar; sehr teuer	Nothing new (Monotherapie)	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungs- tage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Venetoclax			
Monotherapie	4 Wochen Aufdosierung, dann 1x tgl. 400 mg	365	1. Jahr: 75.784,98 € 2. Jahr: 80.518,36 €
Kombination mit Rituximab	analog zur Monotherapie alle 28 Tage in 6 Zyklen^a	365 6	1. Jahr: 96.408,05 € – 99.631,29 € 2. Jahr: 80.518,36 €
zVT zur Monotherapie			
Ibrutinib	1x tgl. 420 mg	365	77.937,28 €
Idelalisib + Rituximab	2x tgl. 150 mg 1x wöch. in 8 Zyklen ^b	365 8	82.904,71 € – 86.809,07 €
Best Supportive Care			patientenindividuell
zVT zur Kombination mit Rituximab			
a) vorbehandelte Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation			
Bendamustin	70 mg /m ² KOF an Tag 1 + 2 in 6 Zyklen à 28 Tage	12	25.936,89 € – 29.160,12 €
+ Rituximab	alle 28 Tage in 6 Zyklen ^a	6	
Chlorambucil	0,5 mg/kg KG an Tag 1 + 15 in 6 Zyklen à 28 Tage	12	21.249,98 € – 24.473,21 €
+ Rituximab	alle 28 Tage in 6 Zyklen ^a	6	
Fludarabin	25 mg/m ² KOF an Tag 1 – 3 in 6 Zyklen à 28 Tage	18	
+ Cyclophosphamid	250 mg/m ² KOF an Tag 1 – 3 in 6 Zyklen à 28 Tage	18	22.836,70 € – 26.059,93 €
+ Rituximab	alle 28 Tage in 6 Zyklen ^a	6	
Ibrutinib	1x tgl. 420 mg	365	
+ Bendamustin	70 mg /m ² KOF an Tag 1 + 2 in 6 Zyklen à 28 Tage ^c	12	103.874,16 € – 107.097,40 €
+ Rituximab	alle 28 Tage in 6 Zyklen ^a	6	
b) vorbehandelte Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation und vorbehandelte Patienten, für die aus anderen Gründen eine Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt ist			
Ibrutinib	1x tgl. 420 mg	365	77.937,28 €
Idelalisib + Rituximab	2x tgl. 150 mg 1x wöch. in 8 Zyklen ^b	365 8	82.904,71 € – 86.809,07 €
Best Supportive Care			patientenindividuell

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.01.2020

^a Dosis im ersten Zyklus 375 mg/m², danach 500 mg/m²

^b jeweils in Woche 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20; Dosis im ersten Zyklus 375 mg/m², danach 500 mg/m²

^c im ersten Zyklus abweichend an den Tagen 2 und 3

Eine Kostenberechnung für die Kombinationstherapie mit Venetoclax und Obinutuzumab erfolgte nicht, da das entsprechende G-BA-Verfahren zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses noch nicht abgeschlossen war. Der Beschluss wird voraussichtlich Mitte Oktober an dieser Stelle veröffentlicht: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/544/>.

Versorgungsanalysen

Nach der Markteinführung im Januar 2017 stiegen die Verordnungs- und Umsatzzahlen für Venetoclax trotz einiger Schwankungen relativ stetig an. Im November 2018 wurde ein Maximum von 1.185 verordneten DDD erreicht, das zu einem Bruttoumsatz von rund 277.000 € führte. Erkennbar ist die Festlegung des Erstattungsbetrages zum 15. Januar 2018, wodurch der Apothekenverkaufspreis um rund 21 % sank (Lauer-Fischer, 2020).

Abbildung 4.31: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Venetoclax nach Monaten (2017 – 2018)



Quellen

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2018). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Venetoclax (Venclyxto®). Modul 4B. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2778/2018-11-22_Modul4B_Venetoclax.pdf, letzter Zugriff: 30.4.2020.

AMB – Der Arzneimittelbrief (2019). Chronische lymphatische Leukämie: Erstlinientherapie mit neuen Wirkstoffen. Der Arzneimittelbrief. 53: 49.

atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2020). Wirkstoff: Venetoclax. <https://www.arznei-telegramm.de/>, letzter Zugriff: 14.04.2020.

- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2016). Assessment report Venclxyto. International non-proprietary name: venetoclax. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/venclxyto-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 14.04.2020.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2018a). Assessment report Venclxyto. International non-proprietary name: venetoclax. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/venclxyto-h-c-4106-ii-0008-epar-assessment-report-variation_en-0.pdf, letzter Zugriff: 14.04.2020.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2018b). Assessment report Venclxyto. International non-proprietary name: venetoclax. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/venclxyto-h-c-4106-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf, letzter Zugriff: 14.04.2020.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2020). CHMP group of variations including an extension of indication assessment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/venclxyto-h-c-4106-ii-0023-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf, letzter Zugriff: 25.04.2020.
- ClinicalTrials.gov (2020a). A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects With Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02141282>, letzter Zugriff: 30.04.2020.
- ClinicalTrials.gov (2020b). A Safety and Efficacy Study of Oral Venetoclax Tablets and Injectable Azacitidine Versus Best Supportive Care as Maintenance Therapy in Adult Participants With Acute Myeloid Leukemia in First Remission After Conventional Chemotherapy to Evaluate Improvement in Relapse-Free Survival (VIALE-M). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04102020>, letzter Zugriff: 24.04.2020.
- ClinicalTrials.gov (2020c). A Study Evaluating Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination With Azacitidine Versus Standard of Care After Allogeneic Stem Cell Transplantation (SCT) in Participants With Acute Myeloid Leukemia (AML) (VIALE-T). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04161885>, letzter Zugriff: 24.04.2020.
- ClinicalTrials.gov (2020d). A Study Evaluating the Impact of Venetoclax on the Quality of Life for Subjects With Relapsed (Your Cancer Has Come Back) or Refractory (no Response to Previous Cancer Treatments) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) While Receiving Venetoclax Monotherapy (a Single Agent). (VENICE II). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02980731>, letzter Zugriff: 24.04.2020.
- ClinicalTrials.gov (2020e). A Study of the Efficacy of ABT-199 in Subjects With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With the 17p Deletion. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01889186>, letzter Zugriff: 30.04.2020.
- ClinicalTrials.gov (2020f). A Study of Venetoclax in Combination With Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Standard Induction Therapy. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02993523>, letzter Zugriff: 24.04.2020.
- ClinicalTrials.gov (2020g). A Study to Compare the Efficacy and Safety of a Combined Regimen of Venetoclax and Obinutuzumab Versus Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR)/ Bendamustine And Rituximab (BR) in FIT Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without DEL (17p) or TP53 Mutation (CRISTALLO). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04285567>, letzter Zugriff: 25.04.2020.
- ClinicalTrials.gov (2020h). A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + Venetoclax (GDC-0199) Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02242942>, letzter Zugriff: 30.04.2020.
- ClinicalTrials.gov (2020i). A Study to Evaluate the Benefit of Venetoclax Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (MURANO). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02005471>, letzter Zugriff: 30.04.2020.
- ClinicalTrials.gov (2020j). A Study to Evaluate the Efficacy of Venetoclax in Relapsed/Refractory Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Including Those With 17p Deletion or TP53 Mutation or Those Who Have Received a Prior B-cell Receptor Inhibitor. (VENICE I). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02756611>, letzter Zugriff: 24.04.2020.

- ClinicalTrials.gov (2020k). Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab + Venetoclax (RVE) Versus Obinutuzumab (GA101) + Venetoclax (GVE) Versus Obinutuzumab + Ibrutinib + Venetoclax (GIVE) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation (GAIA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02950051>, letzter Zugriff: 25.04.2020.
- ClinicalTrials.gov (2020l). Testing the Effects of Early Treatment With Venetoclax and Obinutuzumab Versus Delayed Treatment With Venetoclax and Obinutuzumab for Newly Diagnosed Patients With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma Who Do Not Have Symptoms, the EVOLVE CLL/SLL Study. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04269902>, letzter Zugriff: 25.04.2020.
- Coutre S, Choi M, Furman RR, Eradat H, Heffner L, Jones JA et al. (2018). Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood* 131(15): 1704-1711.
- Fachinformation Venclxyto® (2020). Fachinformation Venclxyto®, Stand der Information: April 2020. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 23.04.2020.
- Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink A-M, Tandon M, Dixon M et al. (2019). Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 380(23): 2225–2236.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2018). Neue Arzneimittel 2017. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Berlin, Heidelberg: Springer: 53–148.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Venetoclax. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4425/2017-06-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-266_TrG.pdf, letzter Zugriff: 15.04.2020.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2019a). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Venetoclax (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5748/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_Aufhebung-Orphan-D-415_TrG.pdf, letzter Zugriff: 15.04.2020.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2019b). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5747/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_D-414_TrG.pdf, letzter Zugriff: 15.04.2020.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2020). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/544/>, letzter Zugriff: 20.04.2020.
- Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD et al. (2018). Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 19(1): 65–75.
- Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C et al. (2019). Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol* 37(4): 269–277.
- Lauer-Fischer (2020). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/WEBAPO-InfoSystem/WEBAPO-Infosystem.aspx>, letzter Zugriff: 14.04.2020.
- Prescrire Int. (2018). Venetoclax (VENCLYXTO®) and chronic lymphocytic leukaemia. *Prescrire International* 27(198): 259–260.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2017). Arzneistoffe: Venetoclax|Venclyxto®|86|2017. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/venetoclaxvenclyxto862017/>, letzter Zugriff: 14.04.2020.Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D’Rozario J, Assouline S et al. (2018). Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 378(12): 1107–1120.

Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Hillmen P, Seymour JF, Coutre S et al. (2018). Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol* 36(19): 1973–1980.

5 Diskussion

In Tabelle 5.1 wurden die Ergebnisse des Innovationsreportes 2020 mit den einzelnen Bewertungskategorien, dem Eingang in Leitlinien und weiteren Besonderheiten zusammengefasst. Die Gesamt-Scores der bewerteten Arzneimittel können den Tabellen 5.4, 5.5 sowie der Tabelle 5.6 entnommen werden.

Das Jahr 2017 war im Bezug auf neue Arzneimittel ein durchschnittliches Jahr (siehe auch Kapitel 1). Insgesamt wurden in Deutschland 34 neue Wirkstoffe für die Arzneimitteltherapie der Patienten angeboten, acht entfielen auf *Orphan*-Arzneimittel. Ein Großteil der Mittel, nämlich 19 Produkte, entfiel auf bekannte Wirkstoffe in neuen Indikationen, fünf waren Kombinationspräparate mit bekannten Wirkstoffen in neuer Zusammensetzung.

Nicht alle Mittel sind in den Innovationsreport 2020 aufgenommen worden, weil einige neue Produkte nur in einer sehr speziellen Indikation zugelassen wurden, die im ambulanten Bereich nur selten vorkommt. Dies sind z. B. Follitropin delta (Rekovele®) zur kontrollierten ovariellen Stimulation multipler Follikel bei Frauen für assistierte Reproduktionstechnik, die Kombination aus Ceftazidim und Avibactam (Zavicefta®) zur Behandlung von komplizierten abdominellen Infektionen oder das Mittel Landiolol (Rapibloc®), das nur bei bestimmten Herzrhythmusstörungen eingesetzt wird. Der Wirkstoff Cenegermin (Oxervate®), der zur Behandlung der neurotrophen Keratitis zugelassen wurde, ist zwar Teil unserer Auswertungen, er wurde aber in der Zwischenzeit vom Markt genommen. Letzteres gilt auch für den Wirkstoff Rolapitant.

Zehn dieser neuen Mittel und damit 32 % gehören zum Therapiebereich Onkologie, auch die dann folgenden sieben Mittel aus dem Bereich der Immunsuppressiva werden u.U. in der Onkologie eingesetzt. Danach folgen jeweils zwei oder ein Produkt aus unterschiedlichen Indikationsbereichen (siehe Tabelle 5.2).

Betrachtet man nun die Bewertungen der Mittel, die neben der vorliegenden Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit auch die Aspekte „Verfügbare Therapien“ und „Kosten“ berücksichtigen (siehe Tabelle 5.1), so ergibt sich ein ausgeprochen differenziertes Bild – bei etwa der Hälfte (15/48 %) der 31 neuen Arzneimittel kann der Status „(Zusatz-)Nutzen“ nicht erkannt werden (rote Ampel), es sind also keine Arzneimittel, die einen Fortschritt in der Behandlung von Patienten möglich machen, bei neun der Mittel (29 %) sind Einschränkungen bezüglich der therapeutischen Nutzens erkennbar (gelbe Ampel) und insgesamt sieben der Mittel (etwa 23 %) schneiden in diesem Bereich positiv ab (grüne Ampel).

Bei der Betrachtung des Gesamtscores, der sich aus allen drei genannten Kriterien (Verfügbare Therapien, (Zusatz-)Nutzen, Kosten) mit unterschiedlicher Gewichtung (siehe Methodik) ergibt, fällt das Ergebnis noch leicht schlechter aus. Danach werden zwar acht Wirkstoffe mit einer grünen Ampel bewertet, aber nur noch sieben mit einer gelben Ampel. Der überwiegende Anteil, nämlich 16 Wirkstoffe fällt in den roten Ampelbereich (siehe Tabelle 5.4 und 5.5). Gegenüber den Ergebnissen des Innovationsreportes 2019 haben sich vor allem die Ergebnisse bei den *Orphan*-Arzneimitteln verbessert – statt im Jahr 2019, in dem nur eine grüne Ampel vergeben werden konnte, sind es in diesem Jahr drei Wirkstoffe, die mit dieser Bewertung abschließen, daneben drei gelbe und zwei rote Ampeln. Bei den Nicht-*Orphan*-Arzneimitteln hat sich eine geringe Veränderung ergeben, insgesamt werden prozentual weniger Arzneimittel mit einer grünen Ampel bewertet, nämlich nur 21,7 %. Im Jahr zuvor waren es 23,5 % der neuen Wirkstoffe – das therapeutische Repertoire hat damit in seiner Qualität nicht unbedingt zugenommen.

Interessant ist in diesem Zusammenhang allerdings das Ergebnis, dass auch viele der schlechter bewerteten Mittel relativ rasch in Leitlinien oder Therapieempfehlungen genannt wurden (siehe Tabelle 5.1). Darunter waren auch solche mit durchgängig roten Ampelbewertungen. Insgesamt gab es bei 16 neuen Mitteln solche Empfehlungen, darunter nur drei Mittel, die mit einer grünen Ampel bewertet wurden. Für die im Jahre 2017 zugelassenen Arzneimittel wurde in drei Fällen mindestens ein „Rote-Hand-Brief“ verschickt (Tofacitinib drei „Rote-Hand-Briefe“), um auf ein neu erkanntes Risiko hinzuweisen und es gab fünf „Blaue Hand-Briefe“, mit denen Ärzte und Apotheker auf neue Informationen hingewiesen werden, die den Patienten mitgeteilt werden sollten.

Tabelle 5.1: Zusammenfassung der Wirkstoffbewertungen (neue Wirkstoffe des Jahres 2017) nach dem im Report genutzten Ampelschema

Wirkstoff	pU	Bewertung			Eingang in Leitlinien (nur bei mind. einer positiven Empfehlung)	Besonderheiten
		Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten		
Baricitinib	Lilly	● ○ ○	● ○ ○	○ ● ○	DGRh, NICE, EULAR (eine von mehreren Therapieoptionen)	Blaue Hand
Cladribin	Merck	● ○ ○	● ○ ○	○ ● ○	NICE, ECTRIMS/EAN (eine von mehreren Therapieoptionen)	Blaue Hand
Dimethylfumarat	Almirall Hermal GmbH	● ○ ○	● ○ ○	○ ● ○		
Etelcalcetid	Amgen	● ○ ○	● ○ ○	○ ● ○		
Glecaprevir/ Pibrentasvir	AbbVie	● ○ ○	● ○ ○	○ ● ○	DGVS, EASL	Erweiterung der Zulassung für Jugendliche ab einem Alter von zwölf Jahren
Lonococog alfa	CSL Behring	● ○ ○	● ○ ○	○ ● ○		
Nabilon	AOP Orphan Pharmaceuticals AG	○ ● ○	● ○ ○	● ○ ○		
Niraparib (O)	TESARO (Anbieter in D: GlaxoSmith-Kline)	○ ● ○	● ○ ○	○ ○ ○	ESMO, NCCN, NICE, DGHO	G-BA-Beschluss befristet fürs Orphan-Arzneimittel; danach Überschreitung der 50-Mio-Euro-Grenze und Neubewertung
Nonacog beta pegol	Novo Nordisk	● ○ ○	● ○ ○	○ ● ○		
Obeticholsäure (O)	Intercept Pharma Deutschland GmbH	○ ○ ●	● ○ ○	○ ○ ○		RHB
Ribociclib	Novartis	● ○ ○	● ○ ○	● ○ ○	NICE, ESMO (eine von mehreren Therapieoptionen)	Erweiterung der Zulassung auf prä-/perimenopausale Frauen bzw. Kombination mit Fulvestrant November 2018 G-BA mehrere Beschlüsse, teilweise befristet, neue Beschlussfassung August 2020

Wirkstoff	pU	Bewertung			Eingang in Leitlinien (nur bei mind. einer positiven Empfehlung)	Besonderheiten
		Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten		
Rolapitant	TESARO	● ○ ○ ○	● ○ ○ ○	○ ○ ○ ○		
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir	Gilead Sciences	● ○ ○ ○	● ○ ○ ○	● ○ ○ ○	DGVS, EASL	
Tivozanib	EUSA Pharma	● ○ ○ ○	● ○ ○ ○	○ ○ ● ○		
Tofacitinib	Pfizer	● ○ ○ ○	● ○ ○ ○	○ ● ○ ○	rheumatoide Arthritis: DGRh, NICE, EULAR (eine von mehreren Therapieoptionen) Psoriasis-Arthritis: NICE (eine von mehreren Therapieoptionen), Colitis ulcerosa: DGVS, NICE, ACG, AGA (eine von mehreren Therapieoptionen)	Erweiterung der Zulassung Psoriasis-Arthritis (Juni 2018), Colitis ulcerosa (Juli 2018). G-BA mehrere Beschlüsse. Blaue Hand, 3 RHB
Alectinib	Roche	○ ○ ○ ●	○ ● ○ ○	○ ● ○ ○	ESMO, NCCN, NICE, DGHO	Eine Indikationserweiterung; in zwei Indikationen bewertet;
Atezolizumab	Roche	○ ● ○ ○	○ ● ○ ○	○ ● ○ ○		
Avelumab (O bis Oktober 2019)	Merck Serono	○ ● ○ ○	○ ● ○ ○	○ ○ ○ ○	mMCC: NCCN, NICE, DKG; RCC: NCCN, DGHO	bedingte Zulassung (CMA); eine Indikationserweiterung; zweite und Bewertung (neue Indikation bzw. Aufhebung des <i>Orphan</i> -Status) stehen noch aus; Blaue Hand
Brodalumab	Leo Pharma	● ○ ○ ○	○ ● ○ ○	○ ● ○ ○	NICE, AAD (eine von mehreren Therapieoptionen)	Drug Safety Mail: möglicher Zusammenhang mit Verschlechterung/ Erstmanifestation CED
Cenegerm (O)	Dompé Farmaceutici S.p.A.	○ ○ ○ ●	○ ● ○ ○	○ ○ ○ ○		
Ixazomib (O)	Takeda	○ ● ○ ○	○ ● ○ ○	○ ○ ○ ○	ESMO, NCCN, ASCO, NICE, DGHO	bedingte Zulassung (CMA); G-BA-Beschluss befristet;

Wirkstoff	pU	Bewertung			Eingang in Leitlinien (nur bei mind. einer positiven Empfehlung)	Besonderheiten
		Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten		
Meningokokken-B-Impfstoff	Pfizer	● ○ ○	○ ● ○	● ○ ○	STIKO-Empfehlung für Risikogruppen ab 10 Jahren	
Reslizumab	Teva	● ○ ○	○ ● ○	○ ● ○		
Sarilumab	Sanofi	● ○ ○	○ ● ○	○ ● ○	DGRh, NICE, EULAR (eine von mehreren Therapieoptionen)	Blaue Hand
Dupilumab	Sanofi Aventis Gruppe	○ ○ ●	○ ○ ●	● ○ ○		
Guselkumab	Janssen	○ ● ○	○ ○ ●	○ ● ○	NICE, AAD (eine von mehreren Therapieoptionen)	
Inotuzumab Ozogamicin (O)	Pfizer	○ ○ ●	○ ○ ●	○ ○ ○		
Ixekizumab	Lilly	○ ● ○	○ ○ ●	○ ● ○	NICE, AAD (eine von mehreren Therapieoptionen)	Erweiterung der Zulassung auf Psoriasis-Arthritis im Dezember 2017; G-BA zwei Beschlüsse; Drug Safety Mail: möglicher Zusammenhang mit Verschlechterung/Erstmanifestation CED
Midostaurin (O)	Novartis	○ ○ ●	○ ○ ●	○ ○ ○		
Nusinersen (O)	Biogen	○ ○ ●	○ ○ ●	○ ○ ○	NICE (nur für einige SMA-Typen; befristet)	G-BA-Beschluss befristet bis Juli 2024, 1 RHB
Venetoclax	AbbVie	○ ● ○	○ ○ ●	○ ● ○		

Die folgende Tabelle 5.2 zeigt die Verteilung der Indikationsbereiche für die in 2017 neu zugelassenen Arzneimittel. Man darf gespannt sein, wann z. B. wieder neue Antidepressiva oder Neurologika (z. B. Antidementiva) oder ambulant anwendbare Antibiotika in diesen Aufstellungen erscheinen und damit verdeutlichen, dass es auch weitere Indikationen gibt, in denen ein erheblicher Bedarf für neue und therapeutisch innovative Medikamente besteht.

Tabelle 5.2: Untersuchte ATC-Gruppen nach Häufigkeit

Untersuchte ATC-Gruppen nach Häufigkeit		
L01	Antineoplastische Mittel	10
L04	Immunsuppressiva	7
A04	Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	2
B02	Antihämorrhagika	2
J05	Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	2
A05	Gallen- und Lebertherapie	1
D05	Antipsoriatika	1
D11	Andere Dermatika	1
H05	Calciumhomöostase	1
J07	Impfstoffe	1
M09	Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems	1
R03*	Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	1
S01	Ophthalmika	1
Gesamt		31

* weitere ATC-3-Gruppe nach WIdO

Die Ampelübersicht für die 2017 neu zugelassenen Arzneimittel, die in diesem Innovationsreport 2020 einer Bewertung unterzogen wurden, zeigt deutliche Veränderungen gegenüber den Bewertungen des Vorjahres. Der prozentuale Anteil der „grünen Ampeln“ bei den *Orphan*-Arzneimitteln ist angestiegen, während bei den Nicht-*Orphan*-Arzneimitteln eine relative Verschlechterung eingetreten ist. Dennoch sind überraschenderweise über die Hälfte aller neuen Arzneimittel des Jahres 2017 in der Zwischenzeit in Leitlinien und Therapieempfehlungen genannt – die Entscheidung ist unter Berücksichtigung von Evidenz und Effizienz bei vielen Mitteln nicht nachvollziehbar. In der Gesamtübersicht ergibt sich allerdings ein annähernd ähnliches Ergebnisbild zum Vorjahr: Jeweils ein Viertel aller Mittel erreicht ein positives und eingeschränkt positives Ergebnis, die Hälfte der neuen Mittel wird dagegen mit einer roten Ampel bewertet (Tabelle 5.3).

Tabelle 5.3: Vergleich der Ampeln der 2017 neu zugelassenen Arzneimittelwirkstoffe im Vergleich zu 2016

	Grün Jahr 2017	Grün Jahr 2016	Gelb Jahr 2017	Gelb Jahr 2016	Rot Jahr 2017	Rot Jahr 2016
Wirkstoffe mit <i>Orphan</i>-Zulassung n 2017= 8 n 2016= 6	3 (37,5 %)	1 (16,7 %)	3 (37,5 %)	0 (0 %)	2 (25,0 %)	5 (83,3 %)
Nicht-<i>Orphan</i>-Wirkstoffe (davon ein Impfstoff) n 2017= 23 n 2016 = 17	5 (21,7 %)	4 (23,5 %)	4 (17,4 %)	4 (23,5 %)	14 (60,9 %)	9 (52,9 %)
Gesamt n 2017= 31 n 2016= 23	8 (25,8 %)	5 (21,7 %)	7 (22,6 %)	4 (17,4 %)	16 (51,6 %)	14 (60,9 %)

In der Tabelle 5.6 ist dieses Gesamtergebnis nach Ampelfarben geordnet dargestellt.

Tabelle 5.4: Gesamt-Score Innovationsbewertung

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten	Gesamt-Score
Baricitinib Brodalumab Cladribin Dimethylfumarat Etelcalcetid Glecaprevir/Pibrentasvir Lonococog alfa Meningokokken-B-Impfstoff Nonacog beta pegol Reslizumab Ribociclib Rolapitant Sarilumab Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Tivozanib Tofacitinib	Baricitinib Cladribin Dimethylfumarat Etelcalcetid Glecaprevir/Pibrentasvir Lonococog alfa Nabilon Nonacog beta pegol Ribociclib Rolapitant Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Tivozanib Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis und Colitis ulcerosa)	Dupilumab Meningokokken-B-Impfstoff Nabilon Ribociclib Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	Baricitinib (1) Cladribin (1) Dimethylfumarat (1) Etelcalcetid (1) Glecaprevir/Pibrentasvir (1) Lonococog alfa (1) Meningokokken-B-Impfstoff (2) Nabilon (1) Nonacog beta pegol (1) Ribociclib (0) Rolapitant (0) Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (0) Tofacitinib (1) Tivozanib (2)
Atezolizumab Guselkumab Ixekizumab Nabilon Venetoclax	Alectinib Atezolizumab Brodalumab Meningokokken-B-Impfstoff Reslizumab Sarilumab Tofacitinib (Psoriasis-Arthritis)	Alectinib Atezolizumab Baricitinib Brodalumab Cladribin Dimethylfumarat Etelcalcetid Glecaprevir/Pibrentasvir Guselkumab Ixekizumab Lonococog alfa Nonacog beta pegol Reslizumab Sarilumab Tofacitinib Venetoclax	Atezolizumab (4) Brodalumab (3) Reslizumab (3) Sarilumab (3)
Alectinib Dupilumab	Dupilumab Guselkumab Ixekizumab Venetoclax	Tivozanib	Alectinib (5) Dupilumab (6) Guselkumab (6) Ixekizumab (6) Venetoclax (6)

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

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

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten	Gesamt-Score
	Niraparib Obeticholsäure		Niraparib (1) Obeticholsäure (2)
Avelumab Ixazomib Niraparib	Avelumab Cenegermin Ixazomib		Avelumab (3) Cenegermin (4) Ixazomib (3)
Cenegermin Inotuzumab Ozogamicin Midostaurin Nusinersen Obeticholsäure	Inotuzumab Ozogamicin Midostaurin Nusinersen		Inotuzumab Ozogamicin (6) Midostaurin (6) Nusinersen (6)

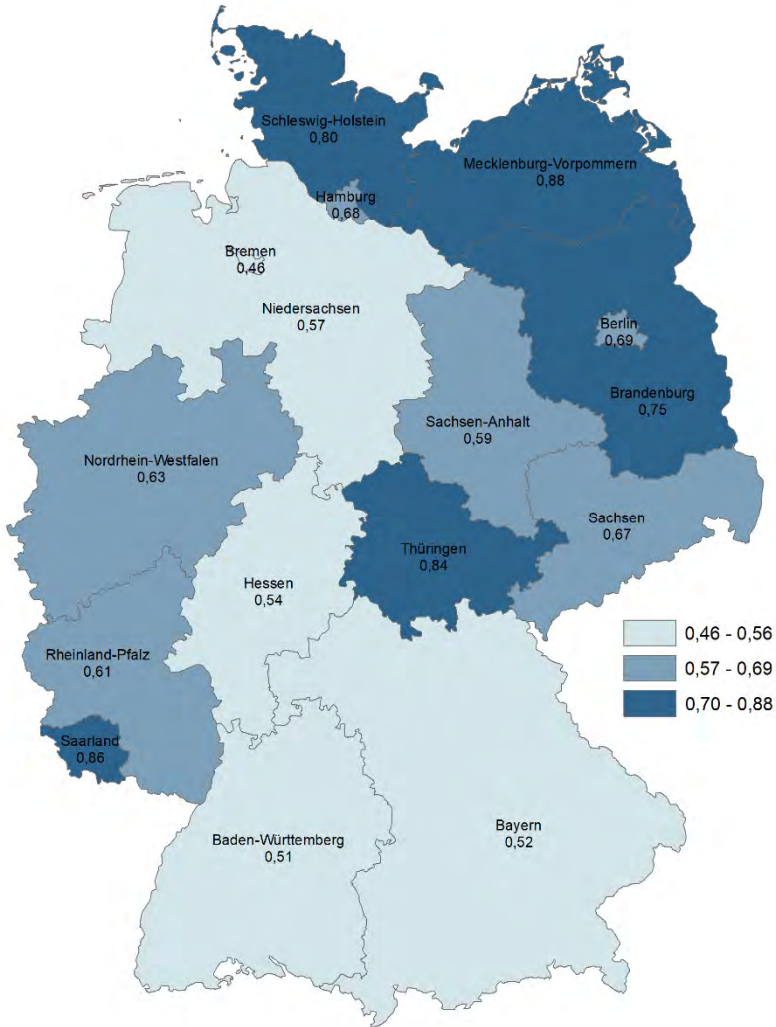
Score-Erläuterung: Bei den Wirkstoffporträts wurden die einzelnen Punkte der Innovationsbewertung separat betrachtet, der patientenrelevante Zusatznutzen erhielt das größte Gewicht. Die Vergabe der Punkte wurde wie folgt vorgenommen: **Verfügbare Therapien:** rote Ampel = 0 Punkte, gelbe Ampel = 1 Punkt,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

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

Wirkstoff	Indikation	Gesamt-Score	G-BA Nutzenbewertung
Baricitinib	Rheumatoide Arthritis	● ○ ○	ZN nicht belegt (4/4)
Cladribin	Multiple Sklerose	● ○ ○	ZN nicht belegt (2/2)
Dimethylfumarat	Psoriasis vulgaris	● ○ ○	ZN nicht belegt (2/2)
Etelcalcetid	sek. Hyperparathyreoidismus	● ○ ○	ZN nicht belegt (1/1)
Glecaprevir/Pibrentasvir	Chronische Hepatitis C	● ○ ○	ZN nicht belegt (9/9)
Lonococog alfa	Hämophilie A	● ○ ○	ZN nicht belegt (1/1)
Meningokokken-B-Impfstoff	Meningokokken-Impfstoff	● ○ ○	keine NBW
Nabilon	Chemotherapiebedingte Emesis und Nausea	● ○ ○	keine NBW
Niraparib (O)	Karzinom der Ovarien oder der Tuben, primäre Peritonealkarzinose	● ○ ○	ZN nicht belegt (1/1)
Nonacog beta pegol	Hämophilie B	● ○ ○	ZN nicht belegt (1/1)
Obeticholsäure (O)	Primäre biliäre Cholangitis	● ○ ○	ZN nicht quantifizierbar (1/1)
Ribociclib	HR-positives, HER2-negatives fortgeschrittenes Mammakarzinom	● ○ ○	ZN nicht belegt (16/16)
Rolapitant	Prävention von Chemotherapie-induziertem Erbrechen	● ○ ○	ZN nicht belegt (2/2)
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	Chronische Hepatitis C	● ○ ○	ZN nicht belegt (6/6)
Tivozanib	Nierenzellkarzinom	● ○ ○	ZN nicht belegt (3/3)
Tofacitinib	Rheumatoide Arthritis	● ○ ○	ZN nicht belegt (7/8) Anhaltspunkt für geringen ZN (1/8)
Avelumab (O bis Oktober 2019)	Merkelzellkarzinom, Nierenzellkarzinom	○ ● ○	nicht quantifizierbarer ZN (2/4) ZN nicht belegt (1/4) Anhaltspunkt für beträchtl. ZN (1/4)
Brodalumab	Plaque-Psoriasis	○ ● ○	ZN nicht belegt (1/2) Hinweis auf nicht quantifizierbaren ZN (1/2)
Cenegerm (O)	Behandlung von mittelschwerer oder schwerer neurotropher Keratitis	○ ● ○	ZN nicht quantifizierbar (1/1)
Ixazomib (O)	Multiple Myelom	○ ● ○	nicht quantifizierbarer ZN (1/1)
Reslizumab	Add-on schweres eosinophiles Asthma	○ ● ○	ZN nicht belegt (1/2) Anhaltspunkt für einen geringen ZN (1/2)

Wirkstoff	Indikation	Gesamt-Score	G-BA Nutzenbewertung
Sarilumab	Rheumatoide Arthritis	○ ● ○	ZN nicht belegt (3/4) Anhaltspunkt für einen beträchtl. ZN (1/4)
Alectinib	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	○ ○ ●	Anhaltspunkt für geringen ZN (1/3) ZN nicht belegt (1/3) Anhaltspunkt für nicht-quantifizierbaren ZN (1/3)
Dupilumab	mittelschwere oder schwere Neurodermitis	○ ○ ●	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren ZN (1/2) Hinweis für einen beträchtlichen ZN (1/2)
Guselkumab	Plaque-Psoriasis	○ ○ ●	Hinweis auf beträchtl. ZN (1/2) Beleg für beträchtl. ZN (1/2)
Inotuzumab Ozogamicin (O)	Akute lymphatische Leukämie	○ ○ ●	geringes Ausmaß des ZN (1/1)
Ixekizumab	Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis	○ ○ ●	Hinweis auf einen beträchtl. ZN (1/5) Hinweis auf einen geringen ZN (1/5) ZN nicht belegt (2/5) Anhaltspunkt für einen geringen ZN (1/5)
Midostaurin (O)	Akute myeloische Leukämie, systemische Mastozytose	○ ○ ●	beträchtl. ZN (1/2) nicht quantifizierbarer ZN (1/2)
Nusinersen (O)	Spinale Muskelatrophie	○ ○ ●	erhebl. ZN (1/4) beträchtl. ZN (1/4) nicht quantifizierbarer ZN (2/4)
Venetoclax	Chronische lymphatische Leukämie	○ ○ ●	ZN nicht belegt (4/5) Hinweis für einen geringen ZN (1/5)

Abbildung 5.1: Verordnungsprävalenz der neuen Wirkstoffe des Jahres 2017 ohne Zusatznutzen („rote Ampel“) für TK-Versicherte in Promille nach Bundesländern (nur Verordnungen im Jahr 2018)



Quellen

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

6 Spinale Muskelatrophie

Janbernd Kirschner, Dörte Fuchs, Linda Richter, Gerd Glaeske

Definition

Die Arzneimitteltherapie der Spinalen Muskelatrophie (SMA) ist über die Diskussion um das im Mai 2019 in den USA zugelassene Mittel Zolgensma® in den öffentlichen Fokus gerückt. Dabei spielten ohne Frage die hohen Kosten von 2,1 Mio. US Dollar (etwa 1,9 Mio. Euro), die der pharmazeutische Unternehmer (pU) Novartis pro Dosis verlangt, eine wesentliche Rolle. Hinzu kommt die öffentliche, durch einige Medien in Deutschland "befeuerte" Diskussion über die Behandlung einiger betroffener Kinder zulasten gesetzlicher Krankenkassen noch vor der Zulassung in Europa, womit das übliche Prozedere: "Erst Zulassung, dann Verordnung" umgangen wurde — der mediale Druck auf die jeweiligen Krankenkassen, die Kosten für das neue Arzneimittel schon vor der Zulassung bei dieser schweren Krankheit zu übernehmen, ließ ihnen kaum eine Wahl. Und auch die Verlosungsaktion, die von Novartis ins Leben gerufen worden war, machte Schlagzeilen. Diese Verlosung von weltweit 100 Gaben Zolgensma® wurde als sog. Härtefallprogramm/*Compassionate Use* („Anwendung aus Mitgefühl“) vom Paul-Ehrlich-Institut akzeptiert. Die Vorgehensweise erntete erhebliche Kritik, vor allem unter medizinethischen Gesichtspunkten (Servais et al., 2020), da sie nicht dem Standard für Härtefallprogramme entspricht. Am 18.05.2020 hat nun die Europäische Kommission eine bedingte Zulassung für Zolgensma® erteilt.

Die SMA ist eine autosomal-rezessiv vererbte, progressiv verlaufende neuromuskuläre Erkrankung, bei der es infolge der fortschreitenden Degeneration von Motoneuronen im Vorderhorn des Rückenmarks und im Hirnstamm zu Muskelatrophie (Muskelschwund), Muskelparese (Muskellähmung) und Muskelhypotonie (verminderter Muskelspannung) kommt. Bei der SMA sind vor allem die unteren Motoneurone (die zweiten Motoneurone) betroffen, deren Axone als vordere Nervenwurzeln aus dem Rückenmark heraustreten und direkt die Skelettmuskulatur innervieren. Für die Bildung und Erhaltung von Motoneuronen ist das Survival-Motor-Neuron (SMN) -Protein essentiell, das ubiquitär in allen Zellen exprimiert wird. Maßgeblich für die Kodierung des SMN-Proteins ist das auf dem Chromosom 5 in einer bestimmten, als „q“ bezeichneten Region, lokalisierte SMN1-Gen. Mutationen auf beiden Allelen des SMN1-Gens, meistens homozygote Deletionen, sind Ursache der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophien (SMA 5q).

Benachbart zum SMN1-Gen liegen ein bis mehrere Kopien des fast baugleichen SMN2-Gens, die ebenfalls funktionale SMN-Proteine produzieren, allerdings im Vergleich zum SMN1-Gen in deutlich reduzierter Menge von nur etwa 10 % (ICER,

2018). Ein Austausch eines Nukleotids zu Beginn des Exon 7 im SMN2-Gen führt dazu, dass beim Spleißen der prä-mRNA zur reifen mRNA das Exon 7 häufig mit herausgeschnitten wird, wodurch zu etwa 90 % verkürztes, instabiles und nicht funktionales SMN-Protein gebildet wird (Wurster & Günther, 2020). Die Anzahl der SMN2-Kopien variiert bei jedem Menschen zwischen eins und sechs, wobei die meisten Menschen zwei oder drei Kopien besitzen. Bei Patienten mit SMA ist die Anzahl der SMN2-Kopien der wichtigste Prädiktor für den Schweregrad der Erkrankung.

Klinisch manifestiert sich die Erkrankung mit einer Muskelschwäche der proximalen (rumpfnahen) Muskelgruppen, weshalb man sie auch als 5q-assoziierte proximale SMA bezeichnet. Typische Symptome sind Schwäche vor allem der Oberschenkel-, Hüft-, Arm- und Schultergürtelmuskulatur, daneben kann die Kau- und Schluckmuskulatur funktionell eingeschränkt sein. Die Beteiligung der Atemmuskulatur kann zu einer Ateminsuffizienz und erhöhter Anfälligkeit für schwere Atemwegsinfektionen führen.

Die Krankheit kann unterschiedlich schwer verlaufen und wird dementsprechend in verschiedene Typen eingeteilt. In Tabelle 6.1 werden fünf Typen der 5q-assoziierten SMA je nach Symptombeginn, Symptomseverität, erreichten motorischen Meilensteinen und Anzahl der SMN2-Kopien unterschieden, wobei die Übergänge zwischen den verschiedenen Typen fließend sind und es keine klare Abgrenzung gibt. Anhand der Typeinteilung können also keine Prognosen getroffen werden (ICER, 2018). Am häufigsten ist die SMA Typ I mit Beginn in den ersten sechs Lebensmonaten und erheblichen Beeinträchtigungen in der motorischen Entwicklung, wobei die intellektuellen Fähigkeiten und die Sinneswahrnehmungen nicht eingeschränkt sind. Die Lebenserwartung ist vor allem abhängig von der respiratorischen Funktionalität, einige Kinder sind im Verlauf der Erkrankung auf Beatmungsgeräte angewiesen.

Tabelle 6.1: Klinische Einteilung der Spinalen Muskelatrophie

SMA Typ	Häufigkeit bei SMA-Erkrankten	Alter bei Erkrankungsbeginn	Beste je erreichte Funktion	Todesalter bei natürlichem Verlauf	Typische Anzahl der SMN2-Kopien
Typ 0	sehr selten	prenatal/fetal	keine	< 6 Monate	1
Typ I (schwer) Werdnig-Hoffmann	Etwa 60 %	0-6 Monate	Sitzen nur mit Unterstützung	< 2 Jahre	1-3
Typ II	Etwa 20-30 %	7-18 Monate	Selbstständiges Sitzen	> 2 Jahre	2-3
Typ III (mild) Kugelberg-Welander	Etwa 10-20 %	> 18 Monate	Selbstständiges Laufen	Erwachsenenalter	3-4
Typ IV Adulte SMA	sehr selten	20-30 Jahre	Laufen	Normale Lebenserwartung	≥4

Eigene Darstellung nach Russman, 2007; Lally et al., 2017; Verhaart et al. 2017; Calucho et al. 2018

Inzidenz

SMA tritt in Deutschland mit einer Inzidenz von etwa 1:7.350 Geburten auf (König et al., 2019, Vill et al., 2019). Bei 800.000 Geburten betrifft die Krankheit damit etwa 100 Neugeborene pro Jahr in Deutschland. Sie zählt somit zu den seltenen Erkrankungen (in Europa definiert als Krankheit, die bei maximal fünf Menschen pro 10.000 Einwohnern auftritt). Einer von 50 Menschen ist Anlagenträger, aber nicht von der Krankheit betroffen (Ogino & Wilson, 2002). Haben beide Elternteile einen solchen Gendefekt, liegt das Risiko, dass sie ein Kind mit der Erkrankung bekommen, bei 25 %. Die meisten Kinder mit spinaler Muskelatrophie Typ I haben zwei SMN2-Genkopien. Ohne medikamentöse Therapie oder Beatmung versterben sie in der Regel innerhalb der ersten beiden Lebensjahre. (Farrar et al., 2013).

Diagnostik

Der Weg zur Diagnose der SMA 5q wird zumeist durch die Eltern und/oder den Arzt oder die Ärztin eingeleitet. Bei der SMA Typ I bereitet den Eltern schon früh die „Schlaffheit“ des Säuglings infolge des niedrigen Muskeltonus und das Nichterreichen motorischer Meilensteine Sorge. Auch können Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme bzw. Fütterung und Atemprobleme bestehen. Betroffene mit den Typen II-IV zeigen weniger ausgeprägte und spätere Symptome der Muskel-

schwäche (DGM, 2017). Sollte sich der Verdacht auf das Vorliegen einer SMA erhärten, erfolgt die Testung einer Blutprobe auf Mutationen im SMN1-Gen. Wird dabei festgestellt, dass beide Kopien des SMN1-Gens eine Deletion aufweisen, gilt die Diagnose als gesichert. Außerdem wird die Anzahl der SMN2-Kopien bestimmt, die wichtig für die Einschätzung der Prognose (siehe Tabelle 6.1), die weitere Behandlung und das Krankheitsmanagement ist (DGM, 2017).

Neugeborenencreening

In den USA werden seit 2018 in einigen Bundesstaaten Neugeborene auf SMA getestet. Auch in Deutschland läuft in Bayern und Teilen von Baden-Württemberg ein Pilotprojekt zum Neugeborenencreening auf SMA (Vill et al., 2019). Das Screening sollte in der 36. bis 72. Lebensstunde durchgeführt werden. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat geprüft, ob es sinnvoll wäre, ein Neugeborenencreening in Deutschland einzuführen, um eine frühestmögliche Diagnose und Behandlung zu ermöglichen (IQWiG, 2019). Insgesamt ergaben die ausgewerteten Studien, dass bessere Therapieergebnisse erzielt werden konnten, je eher mit der Therapie begonnen wurde, die mit dem Wirkstoff Nusinersen bereits seit 2017 adäquat möglich war. Keine Daten lagen zu Kindern vor, bei denen die Krankheit erwartbar später beginnt (≥ 4 SMN2-Kopien). Es ist noch unklar, inwieweit diese Patienten von einer präsymptomatischen Therapie profitieren würden. Das IQWiG weist darauf hin, dass das selbstbestimmte (Nicht-)Wissen zum Vorliegen mild verlaufender SMA-Formen bei einer Einführung eines Neugeborenencreenings berücksichtigt werden sollte (IQWiG, 2020). Im Fazit konnte ein Hinweis auf einen Nutzen des Neugeborenencreenings auf 5q-assozierte SMA festgestellt werden.

Therapie

Die interdisziplinäre Behandlung der 5q-assozierten SMA umfasst zahlreiche physiotherapeutische, orthopädische, medizinische, ernährungstherapeutische und psychosoziale Maßnahmen zur Unterstützung von Beweglichkeit, Atmung und Ernährung.

Bei der medikamentösen Therapie wurden in den letzten Dekaden verschiedene Wirkprinzipien erfolglos in randomisierten, kontrollierten Studien untersucht, z. B. hyperacetylierende Stoffe wie Valproinsäure oder Phenylbutyrat zur Stärkung der Muskelkraft, Anabolika wie Albuterol, das Thyreotropin-Releasing-Hormon oder das Wachstumshormon und neuroprotektive Stoffe wie Gabapentin, Riluzol und Olesoxim (Schorling et al., 2020). Erst in den letzten Jahren gelangten zwei Arzneimittel (Nusinersen und Onasemnogen Apeparvovec) explizit für die SMA zur

Zulassung, die mit einem genmodifizierenden bzw. gentherapeutischen Ansatz das SMN-Gen als Target ansteuern.

In Deutschland war bis zur kürzlichen Zulassung von Onasemnogen Aporavidin nur das im Juli 2017 eingeführte Nusinersen (Spinraza®) für die Therapie der 5q-assoziierten SMA zugelassen.

Nusinersen

Nusinersen, das als neuer Arzneistoff des Jahres 2017 ausführlich im Wirkstoffkapitel 4.22 beschrieben und bewertet wird, modifiziert das Ablesen des SMN2-Gens, das aufgrund von Fehlern beim Spleißen der prä-mRNA zur reifen mRNA zu etwa 90 % unbrauchbare mRNA für die Synthese des SMN-Proteins bildet. Der Wirkstoff ist ein *Antisense*-Oligonukleotid (ASO), das als modifiziertes komplementäres RNA-Molekül selektiv an eine intronische *Splice Silencing Site* (ISS-N1) im Intron 7 auf der prä-mRNA von SMN2 bindet und dadurch andere am Spleißvorgang beteiligte Proteine von ihrer Bindungsstelle am ISS-N1 verdrängt (EMA, 2017). In der Folge wird das Exon 7 in der SMN2-mRNA beim Spleißen nicht mehr herausgeschnitten, so dass sie in ein funktionelles SMN-Protein voller Länge translatiert werden kann. Durch diese Modifikation erhöht der Wirkstoff den vom SMN2-Gen codierten Anteil an funktionsfähigem SMN-Protein und wirkt dem bei der 5q-assoziierten SMA vom mutierten SMN1-Gen ausgehenden SMN-Proteinmangel entgegen.

Da Nusinersen die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann, muss es intrathekal per Lumbalpunktion in den Liquorraum des Wirbelkanals der Wirbelsäule injiziert werden, um die Motoneuronen im Rückenmark und Hirnstamm zu erreichen. Die Behandlung sollte so früh wie möglich nach der Diagnose mit einer Aufsättigungsdosis von jeweils 12 mg an Tag 0, 14, 28 und 63 beginnen, danach ist alle vier Monate eine Erhaltungsdosis notwendig.

Die Lumbalpunktion kann, besonders bei Patienten mit ausgeprägter Skoliose oder operativ aufgerichteter Wirbelsäule, oftmals nur unter radiologischer Kontrolle und damit einhergehender Strahlenbelastung von einem interdisziplinären Behandlungsteam durchgeführt werden.

Die Notwendigkeit der Weiterführung der Therapie sollte je nach Ansprechen und klinischem Erscheinungsbild des Patienten in regelmäßigen Abständen überprüft und im jeweiligen Einzelfall abgewogen werden. Wegen der vergleichsweise kurzen Studienerfahrungen liegen noch keine Ergebnisse zur Langzeitwirksamkeit von Nusinersen vor.

Risdiplam

Ein weiterer Wirkstoff zur Modifikation des Spleißvorgangs von SMN2 ist das Pyrazinderivat Risdiplam. Der niedermolekulare (*small molecule*) Arzneistoff kann als Saft oral oder über eine Magen- oder PEG-Sonde verabreicht werden, die Blut-Hirn-Schranke überwinden und so die Konzentration an funktionsfähigem SMN-Protein in den Motoneuronen erhöhen (Schorling et al., 2020). Derzeit prüft der Schweizer Pharmakonzern Hoffmann-La Roche Risdiplam in mehreren multizentrischen Studien bei Kindern und Erwachsenen mit SMA, den Fish-Studien.

Im ersten Teil der multizentrischen offenen Phase-III-Studie FIREFISH (NCT02913482) zur Dosisfindung und Bewertung der Sicherheit erhielten insgesamt 21 an SMA I erkrankte Säuglinge mit zwei SMN2-Genkopien im Alter von ein bis sieben Monaten Risdiplam. Vier Kinder erhielten eine niedrige Dosis, 17 Kinder die derzeit im zweiten Studienteil zur Wirksamkeit getestete höhere Dosis. Primärer Endpunkt ist die Fähigkeit zum Sitzen ohne Unterstützung für mindestens 5 Sekunden nach 12 Monaten Behandlung. Bei einer Interimsanalyse nach einer mittleren Behandlungsdauer von 14,8 Monaten konnten 41 % (n = 7/17) der Kinder mit der höheren Dosis für mindestens 5 Sekunden unabhängig sitzen, 52 % ihren Kopf aufrecht halten, ein Säugling konnte sicher stehen. Alle behandelten Kinder konnten weiterhin selbstständig atmen und schlucken (Baranello et al., 2019; Servais et al., 2019). Die häufigsten in der Studie auftretenden unerwünschten Ereignisse (UE) waren Fieber, Durchfall, Infektionen der oberen Atemwege, Lungenentzündung, Verstopfung und Erbrechen. Im zulassungsrelevanten zweiten Teil waren mit Abschluss der Rekrutierung im November 2018 41 Kinder eingeschlossen. Im Januar 2020 wurde in einer Pressemitteilung über die Ergebnisse des zweiten Teils der Studie zur Bewertung der Sicherheit berichtet. Das Sicherheitsprofil wurde darin bestätigt. Die genaueren Daten sollen zeitnah auf medizinischen Kongress präsentiert werden (Roche, 2020a).

In der ebenfalls zweiteiligen globalen Phase-III-Studie SUNFISH (NCT02908685) werden Kinder und junge Erwachsene (2 bis 25 Jahre) mit SMA Typ II und III behandelt. In Teil 1 (Dosisfindung) wurden insgesamt 43 Patienten eingeschlossen, der zulassungsrelevante Teil 2 läuft doppelblind und placebokontrolliert. Der primäre Endpunkt ist die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der *Motor Function Measure 32* (MFM-32) Skala nach 12 Monaten Behandlung. Von den 43 im Teil 1 eingeschlossenen Patienten erreichten 58 % eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung um mindestens 3 Punkte gegenüber dem Ausgangswert in der MFM-32 Skala im Vergleich zu Placebo (Mercuri, 2019). Im November 2019 wurde im Teil 2 mit mittlerweile 180 eingeschlossenen Patienten der primäre Endpunkt erreicht. Laut Firmeninformation zeigte die Studie eine signifikant grö-

ßere Veränderung beim primären Endpunkt der MFM-32 gegenüber dem Ausgangswert bei den mit Risdiplam behandelten Personen im Vergleich zu Placebo (Roche, 2020b). Das stärkste Ansprechen beim MFM-32 im Vergleich zu Placebo wurde in der jüngsten Altersgruppe (2 bis 5 Jahre) beobachtet. Das Nebenwirkungsprofil war ähnlich wie bei Placebo, häufigste UE waren Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Husten, Fieber, Kopfschmerzen, Durchfall und Erbrechen. Zum Sicherheitsprofil von Risdiplam gab es keine neuen Erkenntnisse. Die genauen Daten sollen in nächster Zeit veröffentlicht werden.

Des Weiteren läuft die multizentrische offene explorative JEWELFISH-Studie (NCT03032172) mit Patienten im Alter von sechs Monaten bis 60 Jahren mit allen Typen von SMA, die zuvor im Rahmen von Studien bereits mit den Spleißmodifikatoren Nusinersen oder RG7800 (Vorläufersubstanz von Risdiplam), dem Gentherapeutikum Onasemnogene Apeparvovec oder mit Olesoxime (Neuroprotektivum, das die Mitochondrienmembran stabilisiert) behandelt worden waren. Im Vordergrund dieser Studie, deren Rekrutierung mittlerweile abgeschlossen ist, stehen neben Sicherheitsaspekten vor allem Untersuchungen der Pharmakokinetik.

Für die im Jahre 2019 initiierte multizentrische, offene, einarmige Studie RAINBOWFISH (NCT03779334) bei präsymptomatischen Neugeborenen mit genetisch gesicherter SMA bis zu einem Alter von sechs Wochen bei erster Gabe von Risdiplam ist die Rekrutierung noch nicht abgeschlossen.

Aufgrund der 12-Monats-Daten aus den Studien FIREFISH und SUNFISH hat Roche von der US-Arzneimittelbehörde FDA die Zusage für eine beschleunigte Überprüfung seines Zulassungsantrags (*priority review*) für Risdiplam erhalten. Auch die EMA bewertet Risdiplam im PRIME-Status für ein beschleunigtes Zulassungsverfahren.

Am 12.03.2020 bestätigte das BfArM der Firma Roche die ordnungsgemäße Anzeige eines Härtefallprogramms für die Anwendung von Risdiplam bei Patienten mit SMA Typ I, die älter als zwei Monate sind und die für die Therapie mit Nusinersen aus medizinischen Gründen nicht oder nicht mehr infrage kommen (BfArM, 2020).

Am 07.04.2020 teilte Roche mit, dass sich die Entscheidung der FDA über die beschleunigte Zulassung von Risdiplam, die für Ende Mai 2020 avisiert war, aufgrund umfangreicher neuer Daten, u. a. aus den im Februar vorgelegten neuesten Daten der SUNFISH-Studie (s. o.), um voraussichtlich ein Vierteljahr verzögern wird (Roche, 2020c).

Ob die kürzliche Zulassung von Zolgensma® (s. u.) durch die EMA Einfluss auf die Zulassung von Risdiplam in Europa haben wird, bleibt abzuwarten. Da noch keine

Aussagen über die Nachhaltigkeit der Wirksamkeit und über längerfristige Risiken der einmaligen Anwendung des Gentherapeutikums Zolgensma® getroffen werden können, Risdiplam auch bei älteren Patienten mit weniger schweren SMA-Ausprägungen untersucht wird und oral gegeben werden kann, wird es sicherlich seinen potentiellen therapeutischen Stellenwert behalten.

Branaplam

Auch die Firma Novartis testet einen oralen Spleißmodifikator. In einer laufenden Phase-I/II-Studie (NCT02268552), deren Rekrutierung für Teil 2 im Mai 2019 abgeschlossen wurde, untersucht sie den Wirkstoff Branaplam an insgesamt 29 Kindern mit SMA Typ I (Charnas et al., 2017; ClinicalTrials.gov, 2014). Seit Dezember 2019 wird allerdings spekuliert, dass Novartis sich auf sein Gentherapeutikum Zolgensma® (s. u.) fokussiert und bei der oralen Therapie der Konkurrenz mit dem schon kurz vor der Zulassung stehenden Risdiplam das Feld überlässt.

Onasemnogen Apeparvovec

Onasemnogen Apeparvovec (Zolgensma®) der Firma AveXis, von Novartis 2018 aufgekauft, wurde in den USA im Mai 2019 von der FDA zugelassen. Im März 2020 erfolgte die Zulassung in Japan.

Für die EU bestätigte die Europäische Kommission am 18.05.2020 die Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) und erteilte eine „bedingte Zulassung“. Eine bedingte Zulassung kann ausgesprochen werden, wenn die potentiellen Vorteile einer raschen Verfügbarkeit die möglichen Risiken einer noch nicht vollständig abgeschlossenen Nutzen-Risiko-Analyse überwiegen. Diese Art der Zulassung ist in der Regel mit weiteren Auflagen verbunden.

Während die Zulassung des Gentherapeutikums in den USA bei SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen auf Kinder unter zwei Jahren beschränkt ist, gilt die europäische Zulassung für Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und entweder klinisch diagnostizierter SMA Typ I oder mit bis zu drei Kopien des SMN2-Gens (EMA, 2020a, S. 1). Dieser Unterschied manifestiert sich auch darin, dass die amerikanischen Dosierungsempfehlungen in der Packungsbeilage nur bis zu einem Patientengewicht von 13,5 kg reichen, die europäischen dagegen bis zu einem Gewicht von 21 kg, wobei die Gewichtsperzentile zwischen etwa 10 und 16 kg liegen.

Onasemnogen Apeparvovec besteht aus Kapsiden des unbehüllten Adeno-assoziiertes Virus vom Serotyp 9 (AAV9), in dessen Genom eine voll-funktionale Kopie des humanen SMN1-Gens integriert wurde. Das Gentherapeutikum wird

durch DNS-Rekombinationstechnologie in menschlichen embryonalen Nierenzellen gebildet. Adeno-assoziierte Viren (AAV) eignen sich in der Gentherapie als Vektoren für das Einbringen von genetischer Information, weil die von ihnen transportierte DNA nicht in das Genom der Zielzelle eingebaut wird, sondern zu meist separat als kleiner extrachromosomaler DNA-Ring (Episom) im Zellkern vorliegt. Eine Integration in das Erbgut der Zelle birgt Risiken, weil sie ungerichtet stattfindet und dabei intakte Gene mutiert oder zerstört werden können. Das nicht replikationsfähige Virus kann die in den ersten Lebensjahren noch unreife Blut-Hirn-Schranke überwinden und zuverlässig Zellen des Zentralnervensystems, u. a. auch Motoneuronen, infizieren, so dass intakte Sequenzen des SMN1-Gens in ihre Zellkerne eingeschleust werden und die Funktion der fehlenden oder funktionslosen endogenen Gene ersetzen. Da Neurone zu den postmitotischen Zellen gehören, die sich nach ihrer Differenzierung nicht mehr teilen, können die „Ersatzgene“ lange im Zellkern persistieren.

Neben der Wirkung in der Zielzelle müssen jedoch auch die sogenannten „Off-target“-Effekte berücksichtigt und überwacht werden. Sie entstehen dadurch, dass die Adeno-assoziierten Viren nicht nur das Zielgewebe, in diesem Fall die Motoneurone im Rückenmark, sondern weitere Gewebe ansteuern, und treten zeitnah nach der Infusion auf. Der Abbau der AAV in der Leber mit anschließender Antigenpräsentation und Aktivierung des Immunsystems an der Hepatozytenoberfläche zeigt sich in einer Transaminasenerhöhung. Erhöhte Troponin-I-Werte weisen auf eine potentielle Kardiotoxizität hin, Thrombozytopenie auf Blutbildveränderungen (Ziegler et al., 2020).

Die Dosis der Suspension zur einmaligen intravenösen Gabe beträgt $1,1 \times 10^{14}$ Vektorgenome (vg) pro kg Körpergewicht, die über 60 Minuten infundiert werden. Vor der Anwendung von Onasemnogen Aeparvovec muss auf Anti-AAV9-Antikörper getestet werden, da ein Titer $< 1:50$ Voraussetzung für den Einschluss in die klinischen Studien war (*Package Insert Zolgensma*®, 2019). Außerdem sind Ausgangs-Laboruntersuchungen und engmaschige Überwachung von Leberfunktion (ALT, AST, Gesamtbilirubin), Thrombozytenzahl und Troponin-I-Spiegel erforderlich. Zur Vermeidung einer überschießenden Immunreaktion gegen das Kapsid des AAV9 muss begleitend eine Therapie mit Glukokortikoiden durchgeführt werden, die 24 Stunden vor Gabe beginnt und mindestens 30 Tage fortgeführt wird, bevor sie langsam ausgeschlichen werden kann.

Die erste und abgeschlossene einarmige monozentrische Phase-I-START-Studie AVXS-101 (NCT02122952) schloss 15 symptomatische Kinder mit SMA Typ I und zwei SMN2-Kopien ein, die jünger als acht Monate (0,9 bis 7,9 Monate) waren und deren Symptome in einem Alter von durchschnittlich 1,4 Monaten (0 bis 3

Monate) begannen (Mendell et al., 2017; Al-Zaidy et al., 2018). Drei Kinder erhielten eine niedrige Dosis und zwölf Kinder die höhere und jetzt gebräuchliche therapeutische Dosis der Virusvektoren. Endpunkte waren neben der Sicherheit, die Zeit bis zum Tod oder die Notwendigkeit einer permanenten Beatmung, die mit den CHOP-INTEND *scores* ermittelte motorische Funktion sowie bestimmte motorische Meilensteine wie Kopfkontrolle, sich Drehen und selbstständiges Sitzen. Am Ende der 24-monatigen Nachbeobachtungszeit waren alle 15 Kinder am Leben und benötigten keine mechanische Dauerbeatmung (d. h. Tracheostomie oder ≥ 16 h Atemunterstützung pro Tag). Von den zwölf Kindern, die die höhere Dosis erhalten hatten, konnten beim letzten Besuch elf Kinder ihren Kopf halten und ohne Unterstützung ≥ 5 Sekunden sitzen; neun Kinder konnten ohne Unterstützung ≥ 30 Sekunden sitzen und neun Kinder konnten sich drehen. Aufgrund von Vergleichen mit historischen Kohorten kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die Behandlung mit Onasemnogen Apeparvovec zu einem deutlich längeren Überleben und eindrucksvoll besseren motorischen Funktionen und Fähigkeiten führt, wobei eine möglichst frühe Gabe der Virusvektoren besonders vorteilhaft für die Fortschritte in der Motorik zu sein scheint. Als Nebenwirkungen traten bei vier Patienten im ersten Monat nach der Infusion zwar asymptomatische, aber zum Teil stark erhöhte Serum-Aminotransferase-Spiegel auf, die durch Prednisolongabe gesenkt werden konnten. Daraufhin wurde das Studienprotokoll dahingehend angepasst, dass alle Patienten beginnend mit 24 Stunden vor der Infusion des Prüfpräparats 1 mg/kg Prednisolon über mindestens 30 Tage erhielten. Der Anstieg der Transaminasen ist ein Ausdruck der Immunantwort auf die Virusvektoren. Die immunsuppressive Prä- und Begleitmedikation mit Glukokortikoiden wird daher auch in der Gebrauchsinformation für Zolgensma[®] vorgeschrieben (EMA, 2020b).

Eine Langzeit-*Follow-up*-Untersuchung von zehn der zwölf Kinder ergab zum 31.12.2019, dass alle lebten, nicht auf permanente Beatmung angewiesen waren und in ihren erreichten motorischen Meilensteinen nicht zurückfielen (Novartis/AveXis, 2020). Sie waren an diesem Datum im Durchschnitt 4,8 Jahre alt (4,3 bis 5,6 Jahre), die Infusion lag durchschnittlich 4,5 Jahre (4,1 bis 5,2 Jahre) zurück. Vier der zehn Kinder waren auf tägliche unterstützende Beatmung angewiesen, vier Kinder erhielten begleitend auch eine Nusinersen-Behandlung.

Multizentrische offene einarmige Phase-III-Studien laufen als STR1VE-US (NCT03300277) in den USA, STR1VE-EU (NCT03461289) in Europa und STR1VE-AP (NCT03837184) im Asien-Pazifik-Raum. Untersucht wird die Sicherheit und Wirksamkeit einer einmaligen Infusion von Onasemnogen Apeparvovec bei symptomatischen Kindern, die jünger als sechs Monate sind und ein oder zwei SMN-2-Kopien aufweisen. Primäre Endpunkte sind das selbstständige Sitzen mit 18 Monaten (STR1VE-US ≥ 30 Sekunden, STR1VE-EU und -AP ≥ 10 Sekunden (die Unterschiede

in den Endpunkten deuten auf unterschiedliche klinisch-therapeutische Anforderungen hin)) sowie das Überleben und keine permanente Beatmung mit 14 Monaten. Die STR1VE-US begann im Oktober 2017 und war Ende 2019 abgeschlossen. Sie schließt 22 Patienten mit zwei SMN2-Kopien ein und liefert die Hauptdaten für die Zulassung in den USA. In die STR1VE-EU sollen insgesamt 30 Patienten eingeschlossen werden, in die STR1VE-AP sechs Patienten. Das Durchschnittsalter der Kinder in der STR1VE-US zum Zeitpunkt der Infusion von Onasemnogen Aporvovec betrug 3,9 Monate (0,5 bis 5,9), der durchschnittliche CHOP-INTEND-score lag zu Studienbeginn bei 32 (17 bis 52). Bei allen Kindern war eine orale Ernährung möglich und keine unterstützende Beatmung notwendig. Bei der letzten Datenanalyse zum 31.12.2019 mit einer mittleren *follow-up*-Zeit nach Infusion von 18 Monaten und einem Durchschnittsalter der Kinder von 20 Monaten hatten 20 von 22 eingeschlossenen Kindern den primären Endpunkt des Überlebens erreicht. Ein Kind war an Atemversagen gestorben und ein Kind wegen der Notwendigkeit einer permanenten Beatmung ausgeschieden. 13 Kinder (59 %) konnten im Alter von 18 Monaten mehr als 30 Sekunden unabhängig sitzen. Die CHOP-INTEND-scores stiegen durchschnittlich um 6,9 Punkte einen Monat bzw. 11,6 Punkte drei Monate bzw. 14,6 Punkte sechs Monate nach Infusion (Novartis/AveXis, 2020). 21 Patienten (95,5 %) hatten einen CHOP-INTEND score ≥ 40 , 14 (63,6 %) einen ≥ 50 und 5 Patienten (23 %) einen ≥ 60 erreicht. Patienten mit unbehandelter Typ-1-SMA erreichen fast nie einen CHOP-INTEND-Wert ≥ 40 . 19 von 22 Patienten konnten oral gefüttert werden und benötigten keine unterstützenden Ernährungsmaßnahmen. Häufig auftretende UE waren Fieber, obere Atemwegsinfektionen, Obstipation und Skoliose. Als mit der Infusion von Zolgensma® assoziierte unerwünschte Wirkungen traten erhöhte Lebertransaminasen, Erbrechen, erniedrigte Thrombozytenzahlen bzw. Thrombozytopenie und erhöhte Troponin I-Werte auf.

In der STR1VE-EU wurden zum 31.05.2019 nach einer durchschnittlichen *follow-up*-Zeit von 4,2 Monaten nach Infusion zehn Patienten mit einem Durchschnittsalter von 8,2 Monaten ausgewertet. Ein Kind verstarb, die übrigen neun Kinder brauchten keine permanente Beatmung. Der durchschnittliche CHOP-INTEND-score, der zum Zeitpunkt der Infusion 28 betrug, stieg um 6,4 Punkte nach einem Monat und um 10,6 Punkte nach drei Monaten. Die europäische Kohorte unterscheidet sich von der STR1VE-US-Kohorte allerdings deutlich: Zum Zeitpunkt der Infusion konnten neun Kinder nicht ausschließlich oral ernährt werden und sieben Kinder benötigten eine unterstützende nicht-invasive Beatmung.

Die 2018 gestartete und laufende multizentrische offene einarmige Phase-III-Studie SPR1NT (NCT03505099) untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit einer Infusion von Onasemnogen Aporvovec bei präsymptomatischen Neugeborenen im Alter von unter sechs Wochen und mutmaßlicher Entwicklung einer SMA vom

Typ I, II oder III und zwei oder drei SMN-2-Kopien (Strauss et al., 2019). Zum Datenstand 31.12.2019 wurden 14 Säuglinge mit zwei SMN-2-Kopien und 15 Säuglinge mit drei SMN-2-Kopien behandelt. Beim letzten *follow-up* war das Durchschnittsalter der Kohorte mit zwei SMN-2-Kopien 11,2 Monate (6 bis 18,6 Monate) und der Kohorte mit drei SMN-2-Kopien 9,7 Monate (3,3 bis 15,1 Monate) (Novartis, 2020). Alle Kinder waren am Leben, nicht auf Dauerbeatmung angewiesen und erreichten oder behielten einen CHOP-INTEND-score ≥ 50 . Acht Kinder im Alter von 5,7 bis 11,8 Monaten konnten mindestens 30 Sekunden ohne Unterstützung sitzen, alle Kinder befanden sich im normalen Entwicklungsfenster für die motorischen Meilensteine. Als häufigste Nebenwirkungen traten Fieber, obere Atemwegsinfekte und Obstipation auf, die als mit der Krankheit und nicht mit der Behandlung einhergehend eingestuft wurden (Novartis, 2020).

Im Rahmen der multizentrischen offenen Phase I/II-Studie STRONG (NCT3381729) wird Onasemnogen Abeparvovec intrathekal verabreicht (Finkel et al., 2019). Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 60 Monaten mit genetisch gesicherter SMA Typ II, die sitzen, aber nicht stehen und nicht gehen können, erhielten drei unterschiedliche Dosierungen der Gensatztherapie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit. Nachdem der Einschluss der Patienten für die beiden niedrigeren Dosierungen bereits abgeschlossen war, wurde die Rekrutierung des Hochdosisarms aufgrund einer nachgewiesenen Inflammation von Spinalganglien in einer kleinen präklinischen Studie an Tieren vorläufig von der FDA gestoppt (Wurster & Günther, 2020).

Vergleich Onasemnogen Abeparvovec mit Nusinersen

Bislang gibt es keine *head-to-head*-Studien, die Onasemnogen Abeparvovec mit Nusinersen vergleichen. Eine retrospektive Studie verglich Daten der einarmigen Phase-I-Studie START mit Onasemnogen Abeparvovec und der doppelblinden randomisierten Phase-III-Studie ENDEAR mit Nusinersen an Säuglingen mit symptomatischer SMA Typ I und kommt zu dem Ergebnis, dass die Wahrscheinlichkeit, durch die Therapie den Tod eines Kindes zu verhindern, bei Patienten, die mit Onasemnogen Abeparvovec behandelt wurden, um 20 % höher lag als bei Patienten, die mit Nusinersen behandelt wurden (Dabbous et al., 2019). Auch bei der Verbesserung motorischer Funktionen und dem Erreichen motorischer Meilensteine zeigte Onasemnogen Abeparvovec bei dieser Analyse Wirksamkeitsvorteile. Allerdings wird die ohnehin begrenzte Aussagekraft dieses indirekten Vergleichs zweier Studien mit ganz unterschiedlichem Design durch zahlreiche Faktoren limitiert, vor allem durch die kurzen *follow-up*-Zeiten in beiden Studien und ein eng mit der Herstellerfirma AveXis assoziiertes Autorenkollektiv.

Die Behandlung mit dem Wirkstoff Nusinersen ist im Vergleich zu dem Mittel Zolgensma® für den Patienten aufwändiger und beschwerlicher. Alle vier Monate muss das Mittel in den Liquorraum des Rückenmarks injiziert werden. Die Kosten sind durch die manchmal langjährige Anwendung ähnlich hoch wie die einmalige Behandlung mit Zolgensma®. Allerdings wurde dieses Mittel bereits in 10.000 Fällen angewendet – im Vergleich dazu wurde Zolgensma® erst bei etwa 335 Fällen eingesetzt (Novartis, 2020). Zudem lässt sich natürlich noch keine Aussage über die Nachhaltigkeit der Wirkung bzw. über einen allmählichen Wirkungsverlust von Onasemnogen Abeparvec treffen, so dass absolut unklar ist, wie lange die Wirkung einer einmaligen Gabe anhält. Nach aktuellem Stand ist eine erneute Gabe von Zolgensma® aufgrund der Immunsierung der Patienten durch die erste Gabe nicht möglich.

Für eine Kombinationstherapie mit Onasemnogen Abeparvec und Nusinersen liegen kaum Daten vor, auch wenn eine Vorbehandlung mit Spinraza® kein Ausschlusskriterium in den Studien war und keine Kontraindikation für Zolgensma® ist und es Einzelfälle gibt, die in der Langzeitbeobachtung nach Zolgensma® begleitend Spinraza® erhielten.

Zulassungsverfahren in den USA und Datenqualität der Studien

Die FDA veröffentlichte im August 2019 eine Stellungnahme, in der sie über eine Datenmanipulation in den Zulassungsunterlagen von Zolgensma® berichtete, die dem pU bereits einen Monat vor Zulassung bekannt war. Dabei handelte es sich um Ergebnisse aus Tierversuchen. Der pU informierte die FDA allerdings erst zwei Monate nach der Zulassung über diesen Vorgang und verhinderte auf diese Weise eine Verzögerung der Zulassung um einige Monate (FDA, 2019). Hier macht es den Eindruck, dass der pU die Manipulation vorsätzlich erst nach der Zulassung bekannt gegeben hat. Damit wird die Aussagekraft des Zulassungsverfahrens und die Autorität der Zulassungsbehörden erheblich geschwächt. Kurz nach der Zulassung, nämlich im Oktober 2019, wurde von der FDA ein Studienarm der STRONG-Studie, in dem die intrathekale Gabe einer hohen Dosis Zolgensma® bei SMA Typ 2 untersucht wird, gestoppt (Novartis, 2019). Eine präklinische Studie hatte gezeigt, dass es bei Tierversuchen zu einer Entzündung der dorsalen Wurzelganglien gekommen war, welche zu einer Degeneration und dem Verlust des neuronalen Zellkörpers führen kann. Die Studienarme, in denen die Verabreichung einer mittleren sowie einer geringen Dosis untersucht wurden, waren allerdings bereits abgeschlossen. Laut der Aussagen von Novartis hat dieser Stopp aber keine versorgungsrelevanten Auswirkungen – Zolgensma® kann weiter vermarktet werden.

Zolgensma®-Entwicklung nach amerikanischer Zulassung und das Härtefallprogramm

Die Therapie mit dem Arzneimittel Zolgensma® kostet 2,1 Mio. US-Dollar pro einmaliger Dosis und ist somit das teuerste Arzneimittel, das die FDA bisher zugelassen hat. In Europa soll der Wirkstoff voraussichtlich 1,9 Mio. € kosten (aerzteblatt, 2020a).

Da es sich bei SMA um eine lebensbedrohliche Krankheit handelt, gibt es in Deutschland die Möglichkeit, dass der pU in einem Härtefallprogramm/*compassionate use* („Anwendung aus Mitgefühl“) das neue Arzneimittel kostenfrei zur Behandlung zur Verfügung stellt (Arzneimittelgesetz/AMG §21 Abs. 2). Die Krankenkassen übernehmen dann die weiteren Behandlungskosten und auch die Kosten für evtl. notwendige Krankenhausaufenthalte. Die Arzneimittel-Härtefall-Verordnung von 2010 erlaubt die Anwendung von Arzneimitteln ohne Genehmigung oder ohne Zulassung in besonders schweren und sonst nicht ausreichend behandelbaren Krankheitssituationen. Dabei müssen allerdings bereits ausreichend Belege für die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels vorliegen und es muss abgewogen werden, ob der bisher bekannte Nutzen die möglichen oder bereits erkannten Risiken überwiegt. Die Anzeige für eine solche Anwendung muss bei den zuständigen Bundesoberbehörden, d. h. dem BfArM oder dem Paul-Ehrlich-Institut erfolgen. Dabei muss vorab vereinbart werden, welche Diagnosen zur Verabreichung des Medikaments führen bzw. welche Gruppe von Patienten mit dem Arzneimittel behandelt werden darf. Das Härtefallprogramm darf nur bei Patienten angewendet werden, die „[...] an einer zu einer schweren Behinderung führenden Erkrankung leiden oder deren Krankheit lebensbedrohend ist, und die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufrieden stellend behandelt werden können“. Mit Nusinersen gab es zwar eine therapeutische Alternative. Novartis hätte aber für dringliche Fälle, für die keine Standardtherapie zur Verfügung steht oder bei denen die Standardtherapie nicht wirksam ist, das Härtefallprogramm nach der Markteinführung von Onasemnogen Aporvovec in den USA wählen können, hat diese Möglichkeit in Deutschland aber zunächst nicht angeboten.

In Deutschland haben einige Eltern in dieser Situation die Behandlung mit Zolgensma® für ihre Kinder juristisch und auch mit hohem Druck durch die öffentliche Berichterstattung erstritten, anderen ist dies nicht gelungen. Novartis reagierte bei steigender Nachfrage und kritischer öffentlicher Diskussion des Verhaltens des Pharmaunternehmens damit, dass die Behandlungen von weltweit 100 Patienten per Losverfahren verschenkt werden sollten. Begründet wurde die geringe Anzahl damit, dass bisher nur eine Produktionsstätte das Mittel herstellen kann und dass daher die Mengen von Zolgensma® beschränkt seien. Das Paul-Ehrlich-Institut hat

dieses Losverfahren als Härtefallprogramm akzeptiert. Die Vorgehensweise, per Losverfahren über die Behandlung von schwer erkrankten und vom Tode bedrohten Kindern bestimmen zu lassen, führte in der Öffentlichkeit allerdings zu erheblicher Kritik – insbesondere aus moralischen, ethischen und medizinischen Gründen (Servais et al., 2020). Sinnvoll, so einige Experten, sei eine Auswahl der Kinder nach der medizinischen Dringlichkeit und nach dem Bedarf. Zur Unterstützung in dieser für die Kinder und Eltern belastenden und über Tod oder Leben entscheidenden Situation haben sich die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) und die Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) angeboten, die Prioritäten in der Behandlung der infrage kommenden Kinder festzulegen. Um an dem geplanten Verlosungsprogramm teilnehmen zu können, hatte Novartis zwar medizinische Einschlusskriterien genannt, diese aber so wenig präzise formuliert, dass sich vermutlich zu viele Eltern gemeldet hatten. In den Einschlusskriterien wurde nämlich weder der SMA-Typ, der Schweregrad der Erkrankung, der Beginn der Symptome noch die bisherige Behandlung und deren Verlauf abgefragt (aerzteblatt, 2020b). Wonach Novartis dann letztlich die Auswahl der an der Verlosung teilnehmenden Bewerber getroffen hat, blieb völlig intransparent. Zudem wurde nicht bekannt gegeben, wie viele Bewerbungen für die Verlosung eingegangen waren. Für Eltern der betroffenen Kinder ist dies eine extrem belastende Situation: Wenn die Kinder während der Wartezeit auf den Losentscheid älter als zwei Jahre wurden, konnte ihnen das Mittel nicht mehr verabreicht werden – die auf die Behandlung hoffenden Eltern standen somit unter erheblichem Erwartungs- und Zeitdruck. Einem Kind wurde das Mittel von der Krankenkasse bewilligt, nachdem der Anwalt der Eltern diesen Fall beim Sozialgericht eingereicht hatte – allerdings vier Tage nach dem zweiten Geburtstag des betroffenen Kindes. Nun lag zwar eine positive Entscheidung für die Behandlung vor, wegen der Überschreitung der Altersgrenze konnten die Eltern des Kindes aber keine Klinik finden, die das Mittel verabreichen wollte. Äußerst bedenklich ist auch, dass Krankenkassen bei solchen Entscheidungen nicht immer den Medizinischen Dienst der Krankenkassen (MDK) oder neuromuskuläre Zentren mit einbezogen haben. In diesen Fällen bleibt dann oft unklar, ob die Therapie mit Zolgensma® – medizinisch und wissenschaftlich begründet – tatsächlich auch die beste infrage kommende Behandlung darstellt (Ziegler et al., 2019).

Leider war in dieser Vorzulassungszeit auch kein einheitliches Verhalten der Krankenkassen erkennbar. Wenn eine Krankenkasse für die Behandlung mit Zolgensma® aufkommt, setzt dies die anderen Krankenkassen in Zugzwang. So kommt zum Druck durch die Medien das Konkurrenzverhalten der Krankenkassen untereinander hinzu. Den Behandlungszentren wird aber die weniger medienwirksame Nachsorge (im ersten Behandlungsjahr ca. 6.000 €) für die Kinder, die das Medikament vor der offiziellen Zulassung verabreicht bekommen haben, nicht von den

Krankenkassen vergütet (Ziegler et al., 2019). Dabei sind die Rahmenbedingungen eigentlich klar geregelt: In Deutschland dürfen noch nicht zugelassene Arzneimittel nur dann zu Lasten der GKV verordnet werden, wenn eine unmittelbare Lebensgefahr und keinerlei erfolgversprechende Alternativen zur Verfügung stehen – in Deutschland ist aber Spinraza® als Behandlungsoption bei SMA zugelassen. Dennoch wurde Zolgensma® in der Zwischenzeit z. B. in Heidelberg und Dresden zu Lasten von GKV eingesetzt – auch dem großen Druck der Medien geschuldet. So hatte sich die BILD-Zeitung nachdrücklich für die Behandlung des „kranken Baby John“ eingesetzt, das die „2-Millionen-Spritze“ bekommen sollte. Und als es dann soweit war, hieß es: „Es ist geschafft! Es klappt! Der kleine John kann gerettet werden! Er bekommt die 2-Millionen-Euro Spritze“ (BILD vom 21.10.2019). Und das Lob für die Kasse kam postwendend: „Bravo, AOK plus! So schnell, so unbürokratisch.“ Der Spiegel vom 16.11.2019 berichtet über das Baby Michael aus Ludwigsburg unter dem Titel „Muskeln für Michael“ (S. 116) „Für Babys mit der lebensgefährlichen Krankheit SMA gibt es ein vielversprechendes Medikament. Das Problem: Es kostet fast zwei Millionen Euro. Wie teuer dürfen Arzneimittel sein?“.

Die Firma Novartis bestreitet übrigens, dass sie als Unternehmen hinter solchen öffentlichkeitswirksamen Meldungen steht. Dennoch kommt ihr das Ganze sicherlich nicht ungelegen: Es dürfte wohl zum Bekanntheitsgrad und damit zur Nachfrage nach Zolgensma® beitragen, was sich ohne Frage positiv im Betriebsergebnis und Profit niederschlagen wird – und das schon vor einer europäischen Zulassung. Die Aktionäre werden zufrieden sein! Diese Entwicklung war dann wohl auch der Grund für einen am 13.11.2019 verschickten „Brandbrief“ der Gesetzlichen Krankenversicherungen, des Gemeinsamen Bundesausschusses und des Verbands der Universitätsklinika Deutschlands an den Gesundheitsminister Jens Spahn (GKV-Spitzenverband et al., 2019). Dabei standen zwei Forderungen im Mittelpunkt: Zum einen sollen die pharmazeutischen Unternehmen verpflichtet werden, die Anwendung von Arzneimitteln vor der Zulassung nur im Rahmen von den bereits weiter oben erwähnten Härtefallprogrammen zu ermöglichen, in denen die Mittel zur Verfügung gestellt und unter Studienbedingungen eingesetzt werden. Zum anderen muss die „Sicherstellung und Finanzierung einer qualitativ hochwertigen Arzneimitteltherapie auf dem Stand des medizinischen Wissens und der gesetzlichen Vorgaben erfolgen.“ (GKV-Spitzenverband et al., 2019).

Das Härtefallprogramm als Forschungschance

Ein systematisch geplantes und medizinisch kompetent unterstütztes Härtefallprogramm hätte die Chance geboten, Daten zu sammeln und die neue Therapie mit Evidenz aus der realen Versorgung zu untermauern. Die Methoden der Versorgungsforschung hätten in dieser Situation einen wirksamen Rahmen bieten können. Gerade bei solchen seltenen Krankheiten wie SMA ist es notwendig, vorhan-

dene Register weiterzuentwickeln oder sogar neu einzurichten, um die Daten zum Potential, zu fest definierten Endpunkten, zu möglichen Risiken und unerwünschten Wirkungen in geeigneter Form zu sammeln und mit anderen Behandlungszentren auszutauschen und zu vergleichen. Für SMA wurde in Deutschland bereits ein Register angelegt (www.smartcare.de, www.sma-register.de). Solche Register bieten gerade für Patienten, die mit *Orphan*-Arzneimitteln bei seltenen Krankheiten behandelt werden, eine gute Basis für neue Erkenntnisse. Aufgrund regelmäßiger Auswertungen und der Publikation der gefundenen Ergebnisse kann dann erkannt werden, ob das neue Mittel eine evidenzbasierte Innovation im Vergleich zu der bisherigen Standardtherapie darstellt (Pechmann et al., 2019). Eine bisherige Standardtherapie gibt es ja auch für die Indikation SMA, wie bereits weiter oben beschrieben wurde: Das Mittel Spinraza® ist seit 2017 in Deutschland zugelassen und kann nach der damaligen positiven AMNOG-Bewertung („erheblicher Zusatznutzen bei der Behandlung der SMA Typ 1“) bei allen Patienten mit 5q-assoziiertes SMA angewendet werden. Die Kosten der Therapie im ersten Jahr liegen durch die initiale Aufsättigungsphase bei 570.471,30 €, in den folgenden Jahren dann bei 285.235,65 €.

Preisbildung

Bezüglich der Preisbildung des Mittels Zolgensma® hält sich Novartis eher bedeckt. Als Begründung für den hohen Preis (1,9 Mio. €) werden die Produktions- und Entwicklungskosten, aber vor allem auch der Preis des Mittels Spinraza® genannt: Spinraza® werde schließlich etwa zehn Jahre lang alle vier Monate verabreicht, was pro Jahr nach doppelt so hohen Kosten im ersten Jahr etwa 290.000 € an Kosten verursacht. Die Wirkung von Zolgensma® soll hingegen mehrere Jahre anhalten – wie lange genau, dazu gibt es bisher noch keine Erfahrungen. Es würden sich also für Spinraza® etwa doppelt so hohe Therapiekosten ergeben wie für Zolgensma®. Beim Preis von Zolgensma® ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass der Wirkstoff nicht von Novartis direkt entwickelt wurde, sondern von dem Unternehmen AveXis, das Novartis im Jahr 2018 für 8,7 Mrd. US-\$ gekauft hat. Und da es sich bei der SMA um eine seltene Erkrankung mit relativ wenigen behandlungsbedürftigen Kindern handelt, wurde ein hoher Preis festgesetzt, damit sich die Investition AveXis auszahlt (aerzteblatt, 2020). Dies ist eine immer häufiger zu beobachtende Ausgangssituation bei der Preisfindung neuer Arzneimittel: Die Wirkstoffe kommen nicht aus der eigenen Forschung, wie dies früher der Fall war (so genannte *old pharmaceutical research*), sondern werden bei biotechnologisch orientierten *Start-ups* eingekauft, oft sogar mit der gesamten Firma. Unter diesen Bedingungen kommt es dann zu einer Dreiteilung der Kalkulation für den Preis: Waren es früher nur die Kosten der Forschung und der Durchführung von klinischen Studien, die bei der Kalkulation der Preise eine Rolle spielten, so sind es heu-

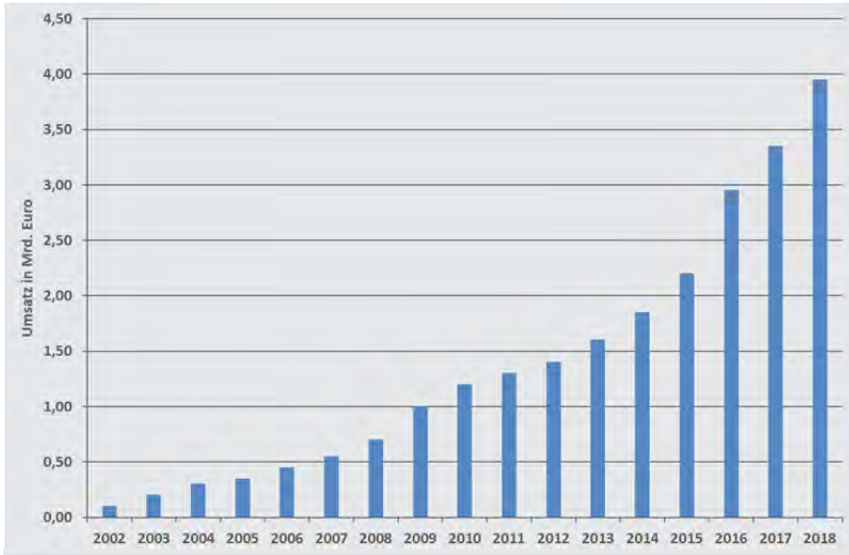
te die Kosten für den Einkauf des fremderforschten Wirkstoffs (oft mitsamt der ganzen Firma), für die pharmakologische Forschung sowie für die klinischen Studien, die für die Marktzulassung notwendig sind. Diese „aufgeteilte“ Forschung (also *new pharmaceutical research*) führt damit letztlich zu deutlich höheren Preisen als dies in Zeiten der *old pharmaceutical research* der Fall war.

Pay-4-Performance

In den USA bietet Novartis den dortigen Krankenversicherungen, also vor allem den region- oder firmenbasierten *Health Maintenance Organizations* (HMO's) bei einer Therapie mit Zolgensma® eine Ratenzahlung mit Preisnachlässen abhängig vom Behandlungserfolg im Rahmen von *Managed-Care*-Modellen an. Eine ähnliche Form der Finanzierung wurde kürzlich auch in Deutschland zwischen Novartis und der Gesellschaft für Wirtschaftlichkeit und Qualität bei Krankenkassen (GWQ Service-Plus) für die CAR-T-Zelltherapie in der Onkologie vereinbart (König et al., 2020). Novartis verpflichtet sich in diesem Vertrag dazu, die Therapiekosten zurückzuzahlen, wenn die behandelte Person einen bestimmten Zeitraum nicht überlebt. Ist das Ziel einer Therapie, ein Menschenleben zu verlängern, wird mit diesem Erstattungsverfahren dem menschlichen Leben ein monetärer Wert zugeschrieben. Ob dies ein richtiger Ansatz für die Finanzierung von neuen und teuren Behandlungsmöglichkeiten in der Zukunft ist, sollte intensiv unter ethischen Gesichtspunkten diskutiert werden. Das deutsche Gesundheitssystem ist auf den Grundsätzen der Menschenwürde, Chancengleichheit, Verteilungsgerechtigkeit und Solidarität ausgerichtet – ein Menschenleben ökonomisch zu bewerten, ist daher in unserem Gesundheitssystem nicht vorgesehen. Insofern sind auch Preisvorstellungen von pharmazeutischen Unternehmen auf dieser Basis nicht akzeptabel. Es sollten allerdings gesundheitsökonomische Evaluationen auf der Basis lebenslanger Krankheitskosten herangezogen werden, wenn die Kosten für bestimmte Behandlungen und deren Erfolgswahrscheinlichkeit vergleichend bewertet werden. Dies ist aber letztlich nur aus der realen Versorgung abzuleiten. Der Patientennutzen sollte daher das Maß aller Entscheidungen sein, auch bezüglich der Begründung der Preise für Arzneimittel. Und dieser Patientennutzen bzw. die Wirtschaftlichkeit einer Behandlung ist nach § 35 b des 5. Sozialgesetzbuches (SGB V) folgendermaßen definiert: „Beim Patienten-Nutzen sollen insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität, bei der wirtschaftlichen Bewertung auch die Angemessenheit und Zumutbarkeit einer Kostenübernahme durch die Versichertengemeinschaft, angemessen berücksichtigt werden.“ Aus all dem folgt, dass wir im Versorgungsalltag nach den Methoden der Versorgungsforschung insbesondere bei neuen Arzneimitteln, die einen innovativen Ansatz gegenüber den

bisher verfügbaren Optionen versprechen, eine über drei bis fünf Jahre angesetzte Begleitforschung durchführen sollten, um den Wert einer Therapie erkennen und nach den Gesichtspunkten Patientennutzen und Wirtschaftlichkeit bewerten zu können. Eine Zulassung, zumal eine wie seit einigen Jahren mehr und mehr durchgeführte beschleunigte Entscheidung für den Marktzutritt, ist noch kein geeigneter Nachweis des Patientennutzens und der Wirtschaftlichkeit einer neuen Behandlungsoption. Hier müssen pharmazeutische Unternehmen verpflichtet werden, auch weitere Studien nach der Zulassung zu finanzieren und gemeinsam mit medizinischen Kompetenzzentren durchzuführen. Nach Abschluss solcher Studien ist dann am ehesten eine Einschätzung des Wertes der neuen Therapie möglich, die dann auch zu einer angemessenen Preisfindung führen kann (Glaeske et al., 2017). Bei solchen Preisfindungskonzepten ist dann auch die Grundlagenforschung zu berücksichtigen, die z. B. bei der CAR-T-Zelltherapie in den USA an einer Universität erfolgte, finanziert durch Investoren und vor allem durch Steuergelder. Die Forschungskosten des pharmazeutischen Unternehmens allein können in vielen Fällen wie auch in diesem nicht als Grund für die hohen Arzneimittelkosten akzeptiert werden – es ist daher letztlich intransparent, wie solche Preise, auch bei Zolgensma® oder Spinraza®, zustande kommen. Vielfach werden solche extrem hohen Kosten bereits mit einem zynischen Kalkül in Zusammenhang gebracht – unter der Überschrift: „Das Leid bestimmt den Preis“ (SZ vom 4.3.2020). Unter dieser Aussage werden die Ergebnisse von zwei Publikationen zusammengefasst, die im JAMA bzw. JAMA Internal Medicine erschienen sind (Wouters, 2020 bzw. Wouters et al., 2020). Danach haben pharmazeutische Unternehmen ihre Gewinne in den Jahren 2000 bis 2018 deutlich erhöhen können, die Profite der 35 größten Firmen dieser Branche lagen nahezu doppelt so hoch wie bei Unternehmen anderer Branchen. Die Pharmaindustrie konnte ähnliche Gewinnspannen wie Microsoft, Alphabet, Apple oder Amazon für sich verbuchen, auch ein Resultat der Preiserhöhungen für viele Arzneimittel von 2007 bis 2018 um inflationsbereinigt 159 %. Als Grund werden immer wieder die Forschungskosten herangezogen, die oftmals im Schnitt mit 1,5 bis 2 Mrd. € angegeben werden, unterschiedlich je nach Indikationsgebiet. In den zitierten Studien werden die mittleren Forschungskosten für jedes der 63 seit 2009 neu zugelassenen Arzneimittel mit 985 Mio. US-\$ angegeben. Gleichzeitig wurden aber in den Jahren 1999 bis 2018 für die Lobbyarbeit im politischen Umfeld und bei Ärzten 4,7 Mrd. US-\$ „investiert“. Diese Ergebnisse aus den USA haben in einem globalisierten Pharmamarkt auch Auswirkungen auf Europa und damit auch auf Deutschland und sind bezüglich des Angebotes und des Preisgefüges unübersehbar. Insofern sind auch bei uns eigene Studien wie im JAMA unverzichtbar, um mehr Licht ins Dunkel der Preisfindung bei Arzneimitteln zu bringen und um die Forderungen nach notwendiger Transparenz zur Begründung der ständig steigenden Arzneimittelpreise im patentgeschützten Markt unterstützen zu können.

Abbildung 6.1: Umsatz durch Orphan-Arzneimittel



Quelle: nach Viciano & Catanzaro, 2020

Die in diesem Kapitel vorgestellten Arzneimittel gehören zu der Gruppe der *Orphan-Arzneimittel*, also zu der Gruppe von Arzneimittel die bei seltenen Krankheiten (*Orphan diseases*) eingesetzt werden. Als *Orphan disease* gilt in Europa eine Krankheit, unter der maximal fünf Einwohner pro 10.000 Einwohner leiden. Die Forschung im Bereich *Orphan-Arzneimittel* hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen, entsprechend stieg auch die Anzahl an zugelassenen Arzneimitteln. Die Verordnungen all dieser Mittel nehmen derzeit bereits etwa 1,5 % der Gesamtverordnungen der GKV ein, führen aber aufgrund ihrer relativ hohen Preise zu einem Ausgabenanteil von rund 10 %. Die Abbildung 6.1 zeigt die steigenden Anteile der Ausgaben für *Orphan-Arzneimittel* in Deutschland. Zu den *Orphan-Arzneimitteln* gab es im letztjährigen Innovationsreport 2019 ein eigenes Kapitel (S. 26-31).

Wie geht es weiter?

Nach Zolgensma® wird es wieder ein Mittel geben, das mit einem noch höheren Preis in den Markt einsteigt. Daher ist eine Preisgestaltung, die sowohl die Interessen der Pharmaunternehmen als aber auch die des Gesetzgebers und der Krankenkassen berücksichtigt, längst überfällig – die Preise müssen angemessen und zumutbar für ein Gesundheitssystem sein, so fordert es der § 25 b im SGB V. In den JAMA-Beiträgen hieß es in diesem Zusammenhang, dass schon jetzt die pau-

senlose Erhöhung der Preise auf Kosten der Verbraucher und der Allgemeinheit geht. Dabei gibt es bereits faire Vorschläge zur Umsetzung vertretbarer Preise: Bei Marktzulassung sollte bei *Orphan*-Arzneimitteln ein vorläufiger europäischer Durchschnittspreis ermittelt werden und der pU hat innerhalb der nächsten 24 Monate Zeit, methodisch akzeptable Daten zu erheben und vorzulegen, die einen möglicherweise höheren Preis rechtfertigen. Dieser sogenannte „Dynamische Evidenzpreis“ könnte eine Möglichkeit sein, die Problematik hinsichtlich des Härtefallprogramms und der hohen, aber schwer nachvollziehbaren Preise in den Griff zu bekommen (Korzilius, 2019).

Das Verhalten von Novartis im Zusammenhang mit der Anwendung von Zolgensma[®], ob berechtigt oder nicht, sollte zur Folge haben, dass die Vorgaben zur Umsetzung des Härtefallprogramms überarbeitet werden. Dazu gehören auch Auflagen für die öffentliche Darstellung von Arzneimitteln, für die weder ausreichende Daten noch eine Zulassung vorliegen. Eine solche mit Hoffnungen verbundene Darstellung muss als Werbung für ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel gewertet werden, die in Deutschland und Europa untersagt ist und deren Veröffentlichung spürbare Sanktionen für den jeweiligen pU nach sich ziehen sollte, zumal dann, wenn schon erprobte und zugelassene Alternativen zur Verfügung stehen und diese Mittel dann im Rahmen solcher öffentlichkeitswirksamer Aktivitäten zu Mittel der zweiten Wahl heruntergestuft werden. In einem Brief an Gesundheitsminister Spahn haben u. a. der Ersatzkassenverband vdek und der G-BA darum gebeten, die Auflagen für die Umsetzung des Härtefallprogramms gesetzlich zu regeln. In diesem Zusammenhang soll dafür Sorge getragen werden, dass eine Arzneimitteltherapie nur evidenzbasiert und anhand von gesetzlichen Vorgaben erfolgen dürfe und nicht, wie im Falle Zolgensma[®], auf Druck von Medienkampagnen. Damit würden die Zulassung, die Verfahren des G-BA und die Verhandlungen zum Erstattungsbetrag geschwächt, wenn nicht sogar ausgehebelt werden (Sucker-Sket, 2019). Der Gesundheitsminister hat sich daraufhin an Novartis gewandt – das Ergebnis war das Härtefallprogramm als Verlosung, eine ungeeignete Strategie (aerzteblatt, 2019). Zolgensma[®] hat inzwischen von der Europäischen Kommission eine bedingte Zulassung erhalten. Diese Art der Zulassung ist mit der Auflage verbunden weitere Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit zu sammeln. Die Gewinne bei der Vermarktung dieses Produktes sollten ausreichen, um solche Studien zum Nutzen und zur Sicherheit der behandlungsbedürftigen Kinder zu finanzieren und damit die Evidenz zur Anwendung dieses Mittels zu verbessern, mit dem viele Hoffnungen der Ärzte, vor allem aber der Eltern verbunden sind. Falls sich mit der Evidenzgenerierung auch Aspekte der Effizienzoptimierung gegenüber anderen Therapieoptionen zeigen lassen, wird schließlich auch die Anforderung an die Leistungsvoraussetzung der GKV nach dem SGB V berücksichtigt. Es heißt nämlich dort im § 2: „Qualität und Wirksamkeit der Leistungen haben dem allgemein aner-

kannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen“. Allerdings wird auch gefordert, dass immer „unter Berücksichtigung des Wirtschaftlichkeitsgebotes“ geprüft werden muss, ob mit weniger eingesetzten Ressourcen das gewünschte Therapieergebnis erreicht oder mit den gleichen wie den vorher eingesetzten Ressourcen ein besseres Ergebnis erzielt werden kann.

Ganz in diesem Sinne sind auch die folgenden Handlungsempfehlungen zur Anwendung von Zolgenma® zu verstehen, die eine Autor*innengruppe im Sinne eines Expertenrates publiziert hat (Ziegler et al., 2020):

„Der Erfolg der Therapie hängt nach den bisherigen Erkenntnissen genauso wie bei der zugelassenen Nusinersentherapie vor allem vom Zeitpunkt der Behandlung und damit vom Krankheitsstadium ab. Eine altersgerechte motorische Entwicklung ist allenfalls bei einer präsymptomatisch begonnenen Therapie möglich.

Die Anwendung der Genersatztherapie der SMA muss in spezialisierten Behandlungszentren und unter strengen Sicherheitsauflagen erfolgen, definierte Qualitätskriterien sind einzuhalten.

Der Erfolg der Behandlung und die Erfassung möglicher Nebenwirkungen müssen systematisch, im Langzeitverlauf und im Vergleich zu anderen Therapien, insbesondere der Nusinersentherapie, in einem nationalen, industrieunabhängigen Register erfasst, dokumentiert und ausgewertet werden. In Deutschland steht mit dem SMARtCARE eine entsprechende Registerplattform bereits zur Verfügung.“

Die Auswertung von gut geführten Krankheitsregistern gehört zum Bereich der Versorgungsforschung. Für die Finanzierung solcher Register sind unterschiedliche Modelle denkbar: So finanziert sich das Krankheitsregister des Deutschen Rheumaforschungszentrum RABBIT-SpA z. B. durch Eigenmittel und durch die Hersteller der in der Therapie angewendeten Indexsubstanzen (siehe <https://rabbit-spa.de/>), während z. B. das Hämophilieregister am Universitätsklinikum in Hamburg seine finanzielle Basis durch Eigenmitteln, durch die Unterstützung von pharmazeutischen Herstellern und durch einen finanziellen Beitrag von Krankenkassen absichert. In jedem Fall müssen aber unabhängig von ökonomischen Interessen durchgeführte Analysen der Daten das Ziel verfolgen, die Qualität der Versorgung sicherzustellen bzw. wenn notwendig zu verbessern. Daher sollte eine gemeinsam mit den medizinischen Experten vereinbarte Versorgungsforschung unter Berücksichtigung der zitierten Handlungsempfehlungen dazu führen, den möglichen Nutzen einer SMA-Therapie zugunsten der behandlungsbedürftigen Kinder erkennen und gegenüber den denkbaren Risiken besser abwägen zu können. Das in Deutschland bereits etablierte SMARtCARE Register verfolgt

diesen Zweck und soll als krankheitsspezifisches Register insbesondere den Vergleich verschiedener Therapien ermöglichen. Die Datenanalyse erfolgt dabei unabhängig von den Sponsoren durch das akademische Netzwerk (Pechmann et al., 2019). Zur Vervollständigung der Darstellung des Behandlungsverlaufs können neben den Registerdaten auch die administrativen Kassendaten einen Beitrag leisten. Auf diese Weise kann die Versorgungsforschung eine wichtige Hilfe in einem solchen Implementierungsprozess eines neuen Arzneimittels sein – nutzen wir sie also zugunsten einer verbesserten Therapie- und Entscheidungssicherheit bei der Behandlung von schwer erkrankten Kindern, um den Krankheitsverlauf nachweislich positiv und nachhaltig zu beeinflussen.

Quellen

- aerzteblatt (2019). Gesundheitsministerium ruft zu Härtefallprogramm für Zolgensma auf. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/107787/Ge%C2%ADsund%C2%ADheits%C2%ADmi%C2%ADnis%C2%ADteri-um-ruft-zu-Haertefallprogramm-fuer-Zolgensma-auf>, letzter Zugriff: 20.04.2020.
- aerzteblatt (2020a). Spinale Muskelatrophie: Millionenteures Medikament Zolgensma vor Zulassung in Europa. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/111477/Spinale-Muskelatrophie-Millionenteures-Medikament-Zolgensma-vor-Zulassung-in-Europa>, letzter Zugriff: 20.04.2020.
- aerzteblatt (2020b). Zolgensma®-Härtefallprogramm: Begrenzung auf dringliche Fälle vorgeschlagen. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/109261/Zolgensma-%E2%80%9E-Haertefallprogramm-Begrenzung-auf-dringliche-Faelle-vorgeschlagen>, letzter Zugriff 25.3.2020
- Al-Zaidy S, Pickard AS, Kotha K, Alfano LN, Lowes L, Paul G et al. (2018). Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. *Pediatr Pulmonol.* 54(2): 179-185.
- Baranello G, Servais L, Day JW, Deconinck N, Mercuri E, Klein A et al. (2019). FIREFISH Part 1: 1-Year Results on Motor Function in Babies with Type 1 SMA (S25.003). Presented at 71st American Academy of Neurology Annual Meeting, Philadelphia, Pennsylvania.
- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2020). Härtefallprogramme/ Compassionate Use. https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/KlinischePruefung/CompassionateUse/Tabelle/_nod_e.html, letzter Zugriff: 20.04.2020.
- Calucho M, Bernal S, Alias L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ et al. (2018). Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord.* 28(3): 208-215.
- Charnas, L, Voltz E, Pfister C, Peters T, Hartmann A, Berghs-Clairmont C et al. (2017). Safety and efficacy findings in the first-in-human trial (FIH) of the oral splice modulator branaplam in type 1 spinal muscular atrophy (SMA): interim results. *Neuromuscul Disord* 27(2): 207-208.
- ClinicalTrials.gov (2014). An Open Label Study of LMI070 (Branaplam) in Type 1 Spinal Muscular Atrophy (SMA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02268552>, letzter Zugriff: 21.04.2020.
- Dabbous O, Maru B, Jansen J P, Lorenzi M, Cloutier M, Guérin A et al. (2019). Survival, motor function, and motor milestones: comparison of AVXS-101 relative to nusinersen for the treatment of infants with spinal muscular atrophy type 1. *AdvTher* 36(5): 1164-1176.

- DGM – Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (2017). Leitfaden zu den internationalen SMA Therapiestandards von 2017. <https://www.dgm.org/publikationen/sma-leitfaden-internationalen-therapiestandards>, letzter Zugriff: 09.06.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2017). EPAR (Public Assessment Report) Spinraza. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spinraza>, letzter Zugriff: 03.02.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2020a). Summary of positive opinion for Zolgensma. https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-zolgensma_en.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2020b). New gene therapy to treat spinal muscular atrophy. <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-gene-therapy-treat-spinal-muscular-atrophy-corrected>, letzter Zugriff: 07.05.2020.
- Farrar M A, Vucic S, Johnston H M, du Sart D & Kiernan M C (2013). Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. *Journal Pediatr* 162(1): 155-159.
- FDA – Food and Drug Administration (2019). Statement on data accuracy issues with recently approved gene therapy. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-data-accuracy-issues-recently-approved-gene-therapy>, letzter Zugriff: 14.04.2020
- Finkel R, Day J, Darras B, Kuntz N, Connolly A, Crawford T et al. (2019). O. 40 Intrathecal administration of onasemnogene aberpovoc gene-replacement therapy (GRT) for spinal muscular atrophy type 2 (SMA2): phase 1/2a study (STRONG). *J Neuromuscul Dis* 29: S207.
- GKV-Spitzenverband, Verband der Universitätsklinika Deutschland, G-BA, AOK Bundesverband, BKK Dachverband, IKK et al. (2019). Einsatz des Arzneimittels Zolgensma® ohne europäische Zulassung. https://www.politico.eu/wp-content/uploads/2019/11/Gemeinsames-Schreiben-an-BM-Spahn-wg.-Zolgensma_Final-1.pdf, letzter Zugriff: 12.05.2020.
- Glaeske G, Ludwig WD & Weißbach L (2017). Pflicht zur späten Nutzenbewertung. *Dtsch Ärztebl* 114(45): A2086-2092.
- ICER – Institute for Clinical and Economic Review (2018). Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value. https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/07/ICER_SMA_Final_Evidence_Report_040319.pdf, letzter Zugriff: 20.04.2020.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2019). Neugeborenencreening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/s-projekte/s18-02-neugeborenencreening-auf-spinale-muskelatrophie-sma.10782.html>, letzter Zugriff: 20.04.2020.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2020). Neugeborenencreening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie. Abschlussbericht. https://www.iqwig.de/download/S18-02_Neugeborenencreening-auf-5q-assoziierte-SMA_Abschlussbericht_V1-0.pdf, letzter Zugriff: 06.05.2020.
- König J, Wulf GG, Trümper L & Wiesemann C (2020). Medizinethik: Erstattungsverfahren in der Kritik. *Dtsch Arztebl* 117(9): A-430 / B-377 / C-364.
- König K, Pechmann A, Thiele S, Walter MC, Schorling D, Tassoni A et al. (2019). De-duplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany. *Orphanet J Rare Dis* 14(152): 1-7.
- König J, Trümper L, Wulf GG & Wiesemann C (2020). Medizinethik: Erstattungsverfahren in der Kritik. *Dtsch Arztebl* 117(9): A-430 / B-377 / C-364.

- Korzilius, H (2019). Arzneimittel: Modelle für gerechtere Preise. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/206073/Arzneimittel-Modelle-fuer-gerechtere-Preise>, letzter Zugriff: 25.03.2020.
- Lally C, Jones C, Farwell W, Reyna SP, Cook S F & Flanders W D (2017). Indirect estimation of the prevalence of spinal muscular atrophy Type I, II, a nd III in the United States. *Orphanet J Rare Dis* 12(1): 175.
- Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW et al. (2017). Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 377(18): 1713-1722.
- Mercuri E (2019). Update from SUNFISH Part 1: Safety, Tolerability and PK/PD from the Dose-Finding Study, Including Exploratory Efficacy Data in Patients with Type 2 or 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Risdiplam (RG7916). S25.007. Presented at 71st American Academy of Neurology Annual Meeting, Philadelphia, Pennsylvania, 4-10 May 2019.
- ClinicalTrials.gov (2017). Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (STR1VE) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03306277?term=STR1VE&rank=1>, letzter Zugriff: 06.05.2020
- ClinicalTrials.gov (2018a). Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (STRIVE-EU) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03461289>, letzter Zugriff: 06.05.2020.
- ClinicalTrials.gov (2018b). Pre-8Symptomatic Study of Intravenous AVXS-101 in Spinal Muscular Atrophy (SMA) forPatients With Multiple Copies of SMN2 (SPR1NT) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505099?term=SPR1NT&rank=1>, letzter Zugriff: 06.05.2020.
- Novartis (2019). Novartis announces AVXS-101 intrathecal study update. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-announces-avxs-101-intrathecal-study-update>, letzter Zugriff: 20.04.2020.
- Novartis (2020). Zolgensma® data shows rapid, significant, clinically meaningful benefit in SMA including prolonged event-free survival, motor milestone achievement and durability now up to 5 years post-dosing. <https://www.novartis.com/news/media-releases/zolgensma-data-shows-rapid-significant-clinically-meaningful-benefit-sma-including-prolonged-event-free-survival-motor-milestone-achievement-and-durability-now>, letzter Zugriff: 06.05.2020.
- Ogino S & Wilson RB (2002). Genetic testing and risk assessment for spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Genet* 111(6): 477-500.
- Package Insert Zolgensma® (2019). Package Insert Zolgensma®. <https://www.fda.gov/media/126109/download>, letzter Zugriff: 07.05.2020.
- Pechmann A, König K, Bernert G, Schachtrup K, Schara U, Schorling D et al. (2019). SMARtCARE - A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 14(1): 18.
- Roche (2020a). Roche's Risdiplam meets primary endpoint in pivotal FIREFISH trial in infants with type 1 spinal muscular atrophy. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-01-23.htm>, letzter Zugriff: 15.06.2020.
- Roche (2020b). Roche's risdiplam meets primary endpoint in pivotal SUNFISH trial in people with type 2 or 3 spinal muscular atrophy. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2019-11-11.htm>, letzter Zugriff: 20.04.2020.
- Roche (2020c). Roche provides regulatory update on risdiplam for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA). <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-04-07.htm>, letzter Zugriff: 20.04.2020.
- Russman B (2007). Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. *J Child Neurol* 22(8): 946-951.
- Schorling DC, Pechmann A & Kirschner J (2020). Advances in treatment of spinal muscular atrophy—new phenotypes, new challenges, new implications for care. *J Neuromuscul Dis* 7(1): 1-13.

- Servais L, Baranello G, Day JW, Deconinck N, Mercuriet E, Klein A et al. (2019). FIREFISH Part 1: Survival, Ventilation and Swallowing Ability in Babies with Type 1 SMA Receiving Risdiplam (RG7916). S25.008. Presented at 71st American Academy of Neurology Annual Meeting, Philadelphia, Pennsylvania, 4-10 May 2019.
- Servais L, Kirschner J & Muntoni F (2020). Randomisation versus prioritisation in a managed access programme: Lessons from spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 30(4):267-269.
- Strauss KA, Swoboda KJ, Farrar M, et al. AVXS-101 gene-replacement therapy in presymptomatic spinal muscular atrophy: SPR1NT study update. Communication presented at American Academy of Neurology 2019-71st Annual Meeting; May 4-10, 2019; Philadelphia, PA, USA.
- Sucker-Sket K (2019). Zolgensma: Kassen fordern Härtefallprogramm auf Herstellerkosten. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/11/19/zolgensma-kassen-fordern-haertefallprogramm-auf-herstellerekosten>, letzter Zugriff: 25.3.2020.
- Viciano A, Catanzaro M (2020). Der Wert des Lebens. *Süddeutsche Zeitung* 118 (23./24.5): 35.
- Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC et al. (2017). Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):124.
- Vill K, Köbel H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemöller B, Harms E et al. (2019). One Year of Newborn Screening for SMA – Results of a German Pilot Project. *Journal of Neuromuscular Diseases* 6 (2019) 503–515.
- Wouters OJ (2020). Lobbying Expenditures and Campaign Contributions by the Pharmaceutical and Health Product Industry in the United States, 199 – 2018. *JAMA Internal Medicine* doi: 10/1001/ja.ainternmed.2020.0146.
- Wouters OJ, McKee M, Luyten J (2020). Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018. *JAMA*, 323,9: 844-853.
- Wurster CD & Günther R (2020). Neue Therapien der spinalen Muskelatrophie. *Der Nervenarzt*, 1-7.
- Ziegler A, Müller-Felber W, Hahn A, von Moers A, Schara U, Kirschner J (2019). Gentherapie ohne Zulassung. *Deutsches Ärzteblatt*, 116 (48), A2232-34.
- Ziegler A, Wilchowski E, Schara U, Hahn A, Müller-Felber W, Johansen J et al. (2020). Handlungsempfehlungen zur Gentherapie der spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene Abspärvovec –AVXS-101. *Der Nervenarzt*.

7 Zulassung von Nusinersen durch FDA und EMA

Frauke Naumann-Winter, Marion Haberkamp, Wiebke Löbker, Karl Broich, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Im Rahmen dieses Beitrags wird ein kurzer Überblick über die Entwicklungs- und Zulassungsgeschichte von Nusinersen (Spinraza®) zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA) gegeben, der primär auf öffentlich verfügbaren Dokumenten der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) (EMA, 2017b) und der US-amerikanischen *Food and Drug Administration* (FDA) (FDA, 2016) basiert. Der Fokus liegt hier auf grundsätzlichen Aspekten bei der Bewertung zur Zulassung, samt Verweisen auf regulatorische Instrumente bzw. erläuternde Hintergrundinformationen zu den Entwicklungsbedingungen. Für die Einzelbewertung, zum Krankheitsbild und den Verordnungsdaten mit Nusinersen soll auf das Wirkstoffkapitel 4.22 verwiesen werden.

Starthilfe für Arzneimittelentwicklung durch öffentliche und wohltätige Organisationen

Die Zulassung von Nusinersen, dem ersten Medikament, das den Krankheitsverlauf der 5q spinalen Muskelatrophie (SMA) verbessert, wurde ermöglicht durch jahrzehntelange Forschung (Kolb & Kissel, 2011). Bahnbrechende Erkenntnisse zur Genetik der SMA und Expression des *Survival-Motor-Neuron* (SMN)-Proteins wurden seit 1995 auch durch öffentlich geförderte Forschung gewonnen (siehe Übersicht in NINDS, 2019). Interessanterweise wurde auch grundlegende translationale Forschung finanziell von SMA Patientenorganisationen unterstützt. Gerade im Bereich seltener Erkrankungen tragen diese ursprünglich eher für die emotionale Unterstützung von ebenfalls betroffenen Familien gegründeten Initiativen dazu bei, fokussierte Forschung auf allen Ebenen voranzutreiben (siehe auch Terry et al., 2007). Durch die Vernetzung von Wissenschaftlern, durch gemeinsame Symposien und Forschungsnetzwerke, durch die Finanzierung von Grundlagenforschung und die Gründung von Patientenregistern oder Gewebebanken geben sie Starthilfe für potentielle Therapieansätze, bis pharmazeutische Unternehmen in vielversprechende Entwicklungen einsteigen, wie z. B. im Fall von SMA die Firma ISIS (später Ionis, später Biogen). Es ging auch auf die Initiative von Patientenorganisationen zurück, dass im November 2016 ein Workshop zur Spinalen Muskelatrophie bei der Europäischen Zulassungsbehörde EMA (EMA, 2016c) durchgeführt wurde, der eine intensive Diskussion aller Beteiligten (Patienten, Eltern, Pharmaindustrie, Akademia und Regulatoren) zu Chancen und Hürden der aktuellen verschiedenen Arzneimittelentwicklungen für SMA ermöglichte.

Breit gefächertes Studienprogramm

Bei der SMA handelt es sich um eine seltene genetische neuromuskuläre Erkrankung. Je nach Beginn der Symptome werden verschiedene Typen (in utero Typ 0 bis im Erwachsenenalter Typ 4) unterschieden (D'Amico et al., 2011). Der Schweregrad der Erkrankung kann teilweise durch die Expression des SMN2-Gens kompensiert werden, das in mehreren Kopien vorliegen kann (Calucho et al., 2018). Bei Nusinersen handelt es sich um ein Antisense-Oligonukleotid (ASO), das am SMN2-Gen ansetzt (Paton, 2017). Da Motoneurone ohne SMN-Protein unwiederbringlich absterben, sollte aufgrund des Wirkmechanismus die Behandlung mit Nusinersen möglichst früh begonnen werden.

Das Entwicklungsprogramm für Nusinersen bildete ein breites Spektrum der sehr heterogenen Erkrankung von noch präsymptomatischen Patienten bis zu später einsetzenden Formen der 5q-SMA bei Kindern ab (Studien mit Typ 0 SMA und mit Erwachsenen waren vom Zulassungsinhaber nicht geplant). Während die ersten unkontrollierten Studien die Sicherheit der Gabe und die Dosisfindung im Fokus hatten, gelten die randomisiert kontrolliert durchgeführten Studien ENDEAR (Finkel et al., 2017) und CHERISH (Mercuri et al., 2018) mit bereits symptomatischen Kindern mit 5q SMA als zulassungsbegründend (pivotal) (EMA, 2017b). Die Anschlussstudie SHINE dient dazu, die Langzeitbehandlung der Patienten zu verfolgen (ClinicalTrials.gov, 2015). Eine weitere, unkontrollierte Studie NURTURE untersucht den Beginn der Behandlung mit Nusinersen noch vor Beginn der Symptome (De Vivo et al., 2019).

Die Heterogenität der Erkrankung hinsichtlich Schweregrad und Prognose, aber auch Ausgangssituation der betroffenen Patienten (Säuglinge, Kleinkinder, Kinder) erforderte, dass separate pivotale Studien für die verschiedenen Formen der SMA durchgeführt werden mussten, da man die Wirksamkeit und Sicherheit zwischen den Formen nicht extrapolieren kann. Mit der Einteilung in eine Studie für die infantile (ENDEAR) bzw. die später einsetzende Form (CHERISH) wurde von der in der klinischen Praxis üblichen Klassifizierung hinsichtlich der Einteilung in Typen I-IV zwar abgewichen, für die Durchführung von klinischen Studien war dies jedoch aus regulatorischer Sicht akzeptabel.

In den pivotalen Studien wurde die Behandlung mit Nusinersen jeweils mit einer Scheinintervention verglichen (ohne tatsächliche Lumbalpunktion). Eine 2:1 Randomisierung sollte die Zahl der Patienten in der Kontrollgruppe minimieren. Die Variabilität des natürlichen Krankheitsverlaufs, die Heterogenität der Supportivtherapie und die nicht auszuschließende Subjektivität bei der Erhebung der Endpunkte waren Argumente für dieses kontrollierte Studiendesign mit Möglichkeit der Verblindung. Dies stellt ein optimales Design einer Studie dar, war aber keine

strikte Forderung der Regulatoren, solange eine mögliche Verzerrung minimiert würde (siehe auch EMA, 2016c).

Je nach untersuchter Population kamen unterschiedliche Instrumente zur Beurteilung der motorischen Fähigkeiten zur Anwendung (HINE Teil 2, CHOP-Intend, HFMSE, MUNE, ULM, 6 MWT, CMAP). Damit wurde beabsichtigt, das jeweils sensitivste Instrument für die jeweilige Population zu wählen, um anhand der Effektgröße (oder dem Erreichen von Meilensteinen) auch Aussagen über die klinische Relevanz treffen zu können. Alle Studien untersuchten zudem das Gesamt- bzw. das ereignisfreie Überleben, bei dem die dauerhafte Beatmung neben dem Tod als Ereignis definiert wurde. Die Nutzung von früher messbaren Behandlungsergebnissen bzgl. der motorischen Entwicklung, auch in Abwesenheit von eindeutigen Surrogatparametern (Kolb et al., 2016), erlaubte eine frühere Auswertung der Studien im Vergleich zu einem Endpunkt zur Mortalität, so dass auch die Behandlungsdauer in der Kontrollgruppe minimiert werden konnte. Auch wenn nicht alle Instrumente zur Messung der motorischen Funktionsfähigkeit für die SMA validiert sind, konnten diese Endpunkte für die Zulassungsbegründenden Studien aus regulatorischer Sicht akzeptiert werden, da sie mit den anderen Endpunkten ein in sich schlüssiges Gesamtbild ergeben würden und zumindest qualitativ mit dem natürlichen Krankheitsverlauf kontrastiert werden konnten.

Regulatorische Interaktionen und der Zulassungsprozess bei EMA und FDA

Im Folgenden werden die regulatorischen Eckpunkte und der Ablauf der Verfahren der Bewertung der Zulassungsanträge für Nusinersen bei den europäischen Zulassungsbehörden EMA im Vergleich zur FDA gegenübergestellt.

Beide Zulassungsbehörden nutzten regulatorische Instrumente, um die Entwicklung dieses Arzneimittels für eine seltene Erkrankung zu fördern (siehe Tabelle 7.1). Beide erteilten auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers eine Ausweisung als *orphan*, für die pharmazeutischen Unternehmer z. B. zu geringeren Gebühren (bzw. für pädiatrische Entwicklungen kostenfrei) wissenschaftlich-regulatorische Beratung in Anspruch nehmen können. Außerdem wird bei erfolgreicher *orphan*-Zulassung ein Schutz gegenüber direkt konkurrierenden Anträgen mit ähnlichen Arzneimitteln (Marktexklusivität) erteilt (EMA 2020d; FDA, 2020). Beide Behörden räumten auch bei der Prüfung des Zulassungsantrages selbst Priorität ein: Bei der EMA wurde der Zulassungsantrag beschleunigt bewertet (*accelerated assessment*), so dass die Bewertungszeit für die Behörde von üblicherweise 210 Tage auf 150 Tage reduziert wurde. Dieser reduzierte Zeitplan ist besonders innovativen Arzneimitteln vorbehalten, die von hohem Interesse für die öffentliche Gesundheit sind (EMA, 2016a). Bei der FDA erfolgte die Einreichung über einen *rolling review*, das bei Nusinersen aufgrund seiner sogenannten *fast track designa-*

tion bewilligt wurde (FDA, 2018). Hier können zunächst einzelne Abschnitte des Zulassungsantrages eingereicht werden, bevor das eigentliche Bewertungsverfahren mit dem kompletten Antrag startet. Die *fast track designation* der FDA, die für innovative Arzneimittel gedacht ist, die schwerwiegende Erkrankungen mit hohem medizinischen Bedarf behandeln sollen, ermöglicht zudem häufige Kontakte mit der Behörde während der Entwicklung. Ein damit vergleichbares Programm „PRIME“ (*PRiority MEDicines*) wurde 2016 von der EMA für Neuentwicklungen eingeführt (EMA, 2020c). Die Entwicklung von Nusinersen war zu dem Zeitpunkt jedoch schon zu weit fortgeschritten, um dafür infrage zu kommen.

Die an der Entwicklung beteiligten pharmazeutischen Unternehmen ISIS/Ionis/Biogen blieben während der Entwicklung mit beiden Zulassungsbehörden in engem Kontakt (siehe Tabelle 7.1). Hierbei sahen die EMA und die FDA unterschiedliche Möglichkeiten der Interaktion vor. Auch die eigentliche Bewertung der Zulassungsanträge erfolgte gemäß standardisierter Prozesse. Für einen Wirkstoff mit Ausweisung als *orphan* ist ein Antrag auf Zulassung zentral bei der EMA zu stellen (EMA, 2020a). Im Fall von Nusinersen übernahmen nach der Einreichung Anfang Oktober 2016 die Mitgliedstaaten Portugal und Großbritannien die sogenannten Rapporteurschaften und bewerteten den Zulassungsantrag vor der Abstimmung mit den übrigen EU-Mitgliedstaaten. Diese Bewertung folgt einem vorher festgelegten Zeitplan mit Bewertungsberichten und Plenarsitzungen, in denen ggf. Fragenlisten erstellt werden. Bei der FDA wurden die ersten Teile des Zulassungsdossiers im August 2016 eingereicht, ab September wurde der Antrag mit mehrfachen Interaktionen mit dem pU geprüft.

Zugang zum Medikament noch vor Zulassung

Der Zugang zu Nusinersen war in der EU und in den USA – wenn auch eingeschränkt – schon vor den jeweiligen Zulassungen möglich (Yong et al., 2019). Biogen hatte im August 2016, nach Bekanntwerden der ersten Ergebnisse der pivotalen Studie, ein *expanded access programme* (ClinicalTrials.gov, 2016) (für die USA) bzw. ein *compassionate use*-Verfahren für die EU (EMA, 2020b), mit jeweiliger nationaler Umsetzung aufgesetzt (Kirschner, 2016). Mit diesen Programmen kann – auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers – in der Zeit zwischen dem Bekanntwerden vielversprechender Studienergebnisse und tatsächlich erfolgter Zulassung das Arzneimittel Patienten verabreicht werden. So kann die Zeit bis zur Zulassung (bzw. ggf. bis zur Vermarktung) zum Wohle von akut betroffenen Patienten überbrückt werden. Im konkreten Fall von Nusinersen war die Behandlung in dem Härtefallprogramm jedoch auf die Population mit dem früh einsetzenden SMA Typ I mit Symptomen vor Vollendung des 6. Lebensmonats eingeschränkt, da hierfür die meisten Daten vorlagen. Härtefallprogramme sind zudem meist auf bestimmte Zentren beschränkt und folgen einem Protokoll mit definierten Ein-

und Ausschlusskriterien. In Deutschland muss das pharmazeutische Unternehmen das Arzneimittel im Falle eines Härtefallprogramms kostenfrei für die Behandlung von Patienten zur Verfügung stellen (BfArM, 2017).

Tabelle 7.1 Ablauf der Zulassung von Nusinersen bei EMA und FDA

Zulassungsbehörde	EMA	FDA
Bewilligung regulatorischer Förderprogramme und „Beschleuniger“	02.04.2012 Orphan 15.09.2016 <i>Accelerated assessment</i> (Reduzierung der Bewertung durch EMA von 210 auf 150 Tage)	18.04.2011 Orphan <i>Paediatric</i> (freigestellt) 29.11.2011 <i>Fast track designation</i>
Öffentlich bekannte Interaktionen	13.12.2012 <i>Protocol Assistance</i> bei der EMA (Präklinik und Klinik) <i>Paediatric investigation plan</i> 31.03.2014 P/0082/2014 23.09.2016 P/0251/2016 11.04.2018 P/0123/2018	IND 110011 24.01.2013 <i>Type B</i> 06.12.2014 <i>Special protocol assessment</i> 17.04.2015 Type C CMC 15.09.2015 Type C (Klinik) 30.07.2016 Präsentation der Interim-Analyse (CS3B) 04.08.2016 Telefonkonferenz
Früher Zugang zu Nusinersen für Patienten mit SMA Typ 1 (gemäß Protokoll und beschränkt auf bestimmte Zentren)	<i>Compassionate use</i> (nationale Härtefallprogramme) 16.10.2016 Härtefallprogramm für Deutschland	12.08.2016 <i>Expanded access</i>
Einreichung Zulassungsantrag	24.09.2016 Prüfung der Berechtigung für das zentrale EMA Verfahren 07.10.2016 Einreichung Zulassungsantrag 27.10.2016 Beginn des Zulassungsverfahrens 27.01.2017 Mit allen Mitgliedstaaten abgestimmte Fragenliste an den pU 16.02.2017 Einreichung der Antworten durch pU 22.03.2017 Mit allen Mitgliedstaaten abgestimmte Fragenliste an pU 29.03.2017 Einreichung der Antworten durch pU 21.04.2017 Positive Entscheidung im <i>Committee for human medicinal products (CHMP)</i>	NDA 209531 09.08.2016 <i>Rolling review part 1/2</i> 23.09.2016 <i>Rolling review part 2/2</i> 31.10.2016 <i>Mid-cycle communication</i> 17.11.2016 <i>Late cycle communication</i>
Zulassungsdatum	30.05.2017 Positive Entscheidung der Europäischen Kommission	23.12.2016
Therapeutische Indikation	Spinraza wird zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie angewendet.	<i>SPINRAZA is indicated for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA) in pediatric and adult patients.</i>

Regulatorische Förderung	10 Jahre Marktexklusivität für orphan +2 Jahre für Entwicklung gemäß pädiatrischem Prüfplan	7 Jahre Marktexklusivität <i>Rare Paediatric review voucher</i> (kann an andere Unternehmen verkauft werden)
Auflagen nach Zulassung zusätzlich zur routinemäßigen Pharmakovigilanz	<p>Verpflichtend</p> <p>Finale Auswertungen für laufende Studien</p> <p>NURTURE mit präsymptomatischen Patienten der infantilen Form der SMA</p> <p>SHINE – Anschlussstudie nach Teilnahme an Studien ENDEAR, CHERISH oder CS12 (Fokus Langzeitbehandlung)</p> <p>Kategorie 3</p> <p>Vorlage von Auswertungen von Registern</p> <p>MDA US <i>Neuromuscular Disease Registry</i></p> <p>ISMAC <i>natural history study</i></p> <p>TREAT-NMD <i>Alliance registries</i></p> <p>Wichtige mögliche Risiken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytopenie und Gerinnungsstörung • Nierentoxizität 	<p>Präklinische Studien zur Karzinogenität und zur prä- und postnatalen Entwicklung</p> <p><i>Ex vivo</i> Untersuchung zur Immunität (Autoantikörper)</p> <p>Strengere Meldepflichten bzw. erweiterte Dokumentation für Thrombozytopenie, Glomerulonephritis, nephrotisches Syndrom, nephrotische Proteinurie</p> <p>Komplikationen nach Lumbalpunktion</p> <p>Schwere Gerinnungsstörungen</p> <p>Alle berichteten Fälle einer Vaskulitis oder vermuteten Vaskulitis</p> <p>Schwere Fälle einer Hyponatriämie</p> <p>Schwere Leberschäden</p>

Datenbasis zum Zeitpunkt der Zulassung

Zum Zeitpunkt der Einreichung der Zulassungsanträge sowohl bei der FDA als auch bei der EMA lagen nur die Ergebnisse der Interimanalyse der einzigen pivotalen Studie in symptomatischen Kindern mit der infantilen Form der SMA vor (ENDEAR). Bei seltenen Erkrankungen ist es für die Zulassung oft akzeptabel, wenn nur eine konfirmatorische Studie vorliegt (EMA, 2001). Die finale Auswertung der konfirmatorischen Studie wurde während des Zulassungsverfahrens bei der EMA nachgereicht, durch die FDA war Nusinersen zu dem Zeitpunkt bereits zugelassen. Außerdem lagen zum Zeitpunkt der Zulassungsanträge Zwischenauswertungen der Studie mit präsymptomatischen Kindern (NURTURE) sowie Zwischenergebnisse der Studie mit Patienten mit der später einsetzenden Form der SMA (CHERISH) vor (EMA, 2017b; FDA, 2016).

Insgesamt schlossen sowohl FDA als auch EMA auf Grundlage dieser Ergebnisse auf ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis: Für das Risikoprofil von Nusinersen stand die intrathekale Darreichung selbst im Vordergrund, der Wirkstoff an sich wurde relativ gut vertragen. Hinsichtlich der Wirksamkeit waren die großen Behandlungseffekte im Vergleich zur Kontrollgruppe, aber auch der klare Kontrast

zum natürlichen Krankheitsverlauf Grundlage für die Feststellung eines günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses. Die primären Endpunkte umfassten in Abhängigkeit der betrachteten Population verschiedene Bewertungssysteme zu motorischen Fähigkeiten, und gerade das Erreichen (bzw. die Aufrechterhaltung) von motorischen Meilensteinen war hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz unstrittig. In der pivotalen ENDEAR Studie war zudem auch die Überlebenszeit ohne dauerhafte Beatmung statistisch signifikant verlängert.

Trotzdem musste bei Nusinersen erhebliche Unsicherheit zum Zeitpunkt der Zulassung hingenommen werden. Insgesamt wurden vergleichsweise niedrige Zahlen von Patienten eingeschlossen, sodass gerade seltene Nebenwirkungen schlicht nicht erfasst werden konnten. Sowohl hinsichtlich der Größe des Behandlungseffektes über das gesamte Spektrum als auch zur Langzeitwirkung auf den Krankheitsverlauf von SMA sind noch Fragen offen. In den Bewertungsberichten beider Zulassungsbehörden wird zudem darauf hingewiesen, dass ein erheblicher Teil der Patienten aus nicht bekannten Gründen nicht auf eine Behandlung mit Nusinersen ansprach, was unbedingt bei der individuellen Therapieentscheidung berücksichtigt werden sollte.

Therapeutische Indikation ohne Einschränkung

Eine Einschränkung der therapeutischen Indikation auf bestimmte Typen oder Altersgruppen mit der besten Evidenz hielten weder die EMA noch die FDA aufgrund des hohen medizinischen Bedarfs in der neurodegenerativen, progredienten Erkrankung für gerechtfertigt. Beide Zulassungsbehörden betonten, dass im Falle von Nusinersen die Pathophysiologie und das Wirkprinzip der beantragten Substanz gut untersucht waren und dass die positiven Effekte konsistent innerhalb der Studien durch verschiedene Endpunkte (Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben, verschiedene Skalen zur motorische Entwicklung und CMAP) gezeit wurden.

Der Kontrast der Studienergebnisse zum unbehandelten Krankheitsverlauf war deutlich: innerhalb der Studien wurde nicht nur eine Stabilisierung, sondern auch der Gewinn von motorischen Fähigkeiten beobachtet (wenn auch leider nicht bei der Mehrheit der Patienten). Diese Gesamtschau der Daten sowohl innerhalb der Studien, und im Fall von Nusinersen zwischen Studien in verschiedenen Patientengruppen, ist gerade bei seltenen Erkrankungen besonders wichtig (CHMP, 2006).

Auflagen nach Zulassung

Auch wenn die Daten zum Zeitpunkt der Zulassung von Nusinersen ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis begründet haben, wurden von beiden Zulassungsbehörden

den noch weitere Daten nach Zulassung gefordert, die über die routinemäßige Pharmakovigilanz hinausgehen. Gerade bei Nusinersen, das regelmäßig in spezialisierten Zentren durch Ärzte verabreicht werden muss (Lumbalpunktion), ging man insgesamt jedoch auch von einer guten Ausgangslage für die Routine-Pharmakovigilanz aus.

Während sich die FDA als konkrete Auflagen auf Sicherheitsaspekte hinsichtlich möglicher Klasseneffekte beschränkte und grundlegende präklinische bzw. Studien zu einer möglichen Immunogenität auf der Grundlage von Plasmaproben forderte, wurde die Zulassung durch die EMA mit der Verpflichtung verbunden, die finalen Ergebnisse der laufenden Studien vorzulegen. Eine *Post Approval Efficacy and Safety study* (PAES, Verpflichtung gemäß Annex II EMA, 2017c, siehe auch EMA, 2016b) soll hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit nach der Langzeitanwendung sowohl in symptomatischen Patienten mit SMA des Typs I bis III (SHINE), als auch in präsymptomatisch eingeschlossenen Kindern Auskunft geben. Die späteren Datenschnitte der laufenden Studien erlauben eine ausführliche Dokumentation der eingeschlossenen Patienten und eine standardisierte Erhebung von Endpunkten unter Studienbedingungen, so dass man von einer hohen Datenqualität und Interpretierbarkeit ausgehen kann. Die Einreichung von Daten aus Registerstudien aus den bestehenden internationalen Registern zur SMA (MDA US *Neuromuscular Disease Registry*, ISMAC *natural history study*, TREAT-NMD *Alliance registries*) wurde ebenfalls in den Risiko-Management-Plan aufgenommen, allerdings nicht als Verpflichtung (EMA, 2017a). Hier werden zukünftig auch Daten aus dem Versorgungsalltag einfließen und es kann mehr über den Krankheitsverlauf in verschiedenen therapeutischen Kontexten in Erfahrung gebracht werden. Eine Diskussion zu den Registern für die SMA und ihren möglichen Beitrag für die Arzneimittelentwicklung wurde auch im Rahmen des oben genannten Workshops zur SMA geführt (EMA, 2016c).

Aktuell werden die regulatorischen Anforderungen und Verwendungsmöglichkeiten von Daten aus dem Versorgungsalltag durch die EMA *patient registry initiative* (EMA, 2018) und die HMA/EMA *Joint taskforce on big data* (HMA, 2020) jedoch erst entwickelt, da ihre Interpretierbarkeit bisher u. a. aufgrund fehlender Standardisierung der Datenerhebung häufig noch begrenzt ist. Der Aufwand gerade für die Gründung eines krankheitsspezifischen Registers oder auch nur die Planung einer effizienten Studie in einem bestehenden Register, die die bestehenden Unsicherheiten zum Zeitpunkt der Zulassung adressieren soll, sollte insgesamt nicht unterschätzt werden. Hier ist eine frühe Interaktion zwischen Entwicklern, Regulatoren, HTA-Institutionen, Patientenorganisationen aber auch Registerinhabern dringend empfohlen, idealerweise vorab während der wissenschaftlichen Beratung im Rahmen einer *parallel consultation* (EMA, 2019). Auch auf nationaler

Ebene haben die Bundesoberbehörden in Deutschland, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zusammen mit dem für die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V zuständigen Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Verfahren der frühzeitigen Interaktion in Form gemeinsamer Beratungen etabliert (BfArM, 2019).

Diesem frühzeitigen Austausch zwischen Herstellern, Bundesoberbehörden und dem G-BA kommt gerade mit Blick auf die neuen gesetzlichen Entwicklungen, die dem G-BA bei *orphans* sowie bei bedingter Zulassung bzw. den Zulassungen unter außergewöhnlichen Umständen die Auflage einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach Markteinführung zum Zweck der Nutzenbewertung ermöglichen sollen, eine besondere Bedeutung zu. Das BfArM bzw. das PEI sind vor Erlass einer Maßnahme zu einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung durch den G-BA zu beteiligen. Denn hierbei sollen geplante Datenerhebungen zu dem Arzneimittel berücksichtigt werden, insbesondere solche, die sich z. B. aus Auflagen der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben. Um hier sowohl für die zulassungs- bzw. vigilanzrelevanten Fragestellungen als auch mit Blick auf die Auflagen im Rahmen der Nutzenbewertung aussagekräftige Daten zu erhalten, ist ein entsprechender Austausch zum besseren Verständnis der jeweiligen Anforderungen sowie zur Umsetzung der Register etc. im Sinne der Patientensicherheit angebracht. Im Fall von Nusinersen hat der G-BA den Beschluss zum Zusatznutzen befristet und verweist in der Begründung auf die von der EMA beauftragten Studien, die gerade für die Patientengruppen noch Daten nachliefern sollen, für die besonders wenig Daten vorlagen (z. B. die später einsetzenden Formen der SMA) (G-BA, 2019).

Fazit: Nusinersen wurde sowohl in der EU als auch in den USA etwa 5 Jahre nach der ersten klinischen Studie mit diesem neuen Wirkstoff zugelassen (Finkel et al., 2016). Beide Zulassungsbehörden standen während der Entwicklungsphase mit den pharmazeutischen Unternehmen in Kontakt. Auf der Grundlage vielversprechender Daten wurde dem Wirkstoff gemäß der unterschiedlichen regulatorischen Möglichkeiten bei der Bewertung Priorität eingeräumt. Auch der pU hat durch die Auflage eines Härtefallprogramms zumindest für einen Teil der Patienten mit Typ I SMA noch vor Erstzulassung einen möglichst frühen Zugang zu dem Arzneimittel ermöglicht.

Trotz der heterogenen Studien- und Datenlage wurde von beiden Behörden eine breite Zulassung unabhängig vom Typ der SMA oder Alter der Betroffenen ausgesprochen. Weitere Daten bezüglich der langfristigen Behandlung und für bisher unterrepräsentierte Populationen werden teilweise unter Studienbedingungen,

teilweise in laufenden Patientenregistern erhoben. Gerade bei seltenen Erkrankungen ist die kontinuierliche Datenerhebung auch nach Zulassung unverzichtbar.

Quellen

- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2017). Leitfaden zur Anzeige eines Arzneimittel-Härtefallprogramms nach Arzneimittel-Härtefall-Verordnung (AMHV). https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/klin-pr/compUse/BfArM-LeitfadenZuArzneimittel-Haertefallprogrammen.pdf?__blob=publicationFile&v=8, letzter Zugriff: 03.06.2020.
- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2019). Gemeinsame Beratung durch das BfArM und den G-BA. https://www.bfarm.de/DE/BfArM/OrganisationAufgaben/Beratungsverfahren/Fruhe_Nutzenbewertung/_node.html, letzter Zugriff: 03.06.2020.
- ClinicalTrials.gov (2015). A Study for Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in Nusinersen (ISIS 396443) Investigational Studies. (SHINE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02594124>, letzter Zugriff: 03.06.2020.
- ClinicalTrials.gov (2016). Expanded Access Program (EAP) for Nusinersen in Participants With Infantile-onset (Consistent With Type 1) Spinal Muscular Atrophy (SMA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02865109>, letzter Zugriff: 03.06.2020.
- Calucho M, Bernal S, Alias L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ et al. (2018). Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord* 28(3): 208-215.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2006). Guideline on clinical trials in small populations (CHMP/EWP/83561/2005). https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/points-consider-application-1meta-analyses-2one-pivotal-study_en.pdf, letzter Zugriff: 03.06.2020.
- D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD & Bertini E (2011). Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 6:71.
- De Vivo DC, Bertini E, Swoboda K J, Hwu W-L, Crawford TO, Finkel RS et al. (2019). Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord* 29(11): 842-856.
- EMA – European Medicines Agency (2001). Points to consider: Application with 1. Meta-analyses; 2. One pivotal study (CPMP/EWP/2330/99). https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/points-consider-application-1meta-analyses-2one-pivotal-study_en.pdf, letzter Zugriff: 03.06.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2016a). Accelerated assessment. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>, letzter Zugriff: 03.06.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2016b). Post-authorisation efficacy studies: questions and answers. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/post-authorisation-efficacy-studies-questions-answers>, letzter Zugriff: 03.06.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2016c). Spinal muscular atrophy workshop. <https://www.ema.europa.eu/en/events/spinal-muscular-atrophy-workshop>, letzter Zugriff: 03.06.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2017a). Part VI: Summary of the risk management plan for spinraza (nusinersen). https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/spinraza-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf, letzter Zugriff: 03.06.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2017b). Spinraza Human Medicines European public assessment report. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spinraza>, letzter Zugriff: 03.06.2020.

- EMA – European Medicines Agency (2017c). Spinraza - Summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_en.pdf, letzter Zugriff: 03.06.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2018). Patient registries. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/patient-registries>, letzter Zugriff: 03.06.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2019). Parallel consultation with regulators and health technology assessment bodies. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance/parallel-consultation-regulators-health-technology-assessment-bodies>, letzter Zugriff: 03.06.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2020a). Centralised authorisation procedure. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines#centralised-authorisation-procedure-section>, letzter Zugriff: 03.06.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2020b). Compassionate use. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>, letzter Zugriff: 03.06.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2020c). PRIME: priority medicines. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>, letzter Zugriff: 03.06.2020.
- EMA – European Medicines Agency (2020d). Orphan designation: research and development. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/orphan-designation-research-development>, letzter Zugriff: 03.06.2020.
- FDA – Food and Drug Administration (2016). Spinraza (nusinersen) Injection. Drugs@FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/209531Orig1s000TOC.cfm, letzter Zugriff: 03.06.2020.
- FDA – Food and Drug Administration (2018). Fast track designation. <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/fast-track>, letzter Zugriff: 03.06.2020.
- FDA – Food and Drug Administration (2020). Designating an Orphan Product: Drugs and Biological Products. <https://www.fda.gov/industry/developing-products-rare-diseases-conditions/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products>, letzter Zugriff: 03.06.2020.
- Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vico DC et al. (2016). Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 388(10063): 3017-3026.
- Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Conolly AM, Kuntz NL, Kirschner J et al. (2017). Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 377(18): 1723-1732.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2019). Beschluss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Nusinersen – Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer. <https://www.g-ba.de/beschluesse/3789/>, letzter Zugriff: 03.06.2020.
- HMA – Heads of Medicine Agencies (2020). HMA/EMA Joint Task Force on Big Data. <https://www.hma.eu/509.html>, letzter Zugriff: 03.06.2020.
- Kirschner J, Müller-Felber W & Schara U (2016). Härtefallprogramm zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie Stellungnahme der deutschen Behandlungszentren. https://www.muskeltstiftung.de/Dokumente/EAP_Stellungnahme_Deutsche-Zentren_17-10-2016.pdf, letzter Zugriff: 03.06.2020.
- Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB et al. (2016). Baseline results of the NeuronEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. *Ann Clin Transl Neurol* 3(2): 132-145.
- Kolb SJ, Kissel JT (2011). Spinal muscular atrophy: a timely review. *Arch Neurol* 68(8): 979-984.

Mercuri E, Darras B T, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Conolly AM et al. (2018). Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 378(7): 625-635.

NINDS – National Institute of Neurological Disorders and Stroke (2019). NINDS contribution to approved therapies. <https://www.ninds.nih.gov/About-NINDS/Impact/NINDS-Contributions-Approved-Therapies/Nusinersen-Spinraza%20%AE-%E2%80%93Spinal-Muscula>, letzter Zugriff: 03.06.2020.

Paton DM (2017). Nusinersen: antisense oligonucleotide to increase SMN protein production in spinal muscular atrophy. *Drugs Today (Barc)* 53(6): 327-337.

Terry SF, Terry PF, Rauen KA, Uitto J, Bercovitch LG(2007). Advocacy groups as research organizations: the PXE International example. *Nat Rev Genet*, 8(2), 157-164.

Yong J, Moffett M, Lucas S (2019). Implementing a Global Expanded Access Program (EAP) for Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy (Type I): Understanding the Imperative, Impact and Challenges. *J Neuromuscul Dis* 6(2): 227-231.

8 Keypoints

- In diesem Innovationsreport 2020 wurden insgesamt 31 Arzneimittel bewertet, die 2017 neu auf den Markt gekommen waren. Das Alleinstellungsmerkmal dieses Reportes, der in diesem Jahr zum achten Mal erscheint, ist die Berücksichtigung von realen Verordnungsdaten der ersten beiden Jahre nach Zulassung. Auf diese Weise können erste Ergebnisse über die Anwendungshäufigkeit dieser Mittel, über deren Verordnungs-kosten, über deren Sicherheit in der Patientenbehandlung durch die Auswertung von Rote- oder Blaue-Hand-Briefe mit neuen Erkenntnisse aus Therapiestudien, die nach der Zulassung publiziert wurden, zu einer Bewertung mit Ampelfarben zusammengefasst werden.
- Die Auswertung der neuen Arzneimittel aus dem Jahr 2017 zeigte eine ganz ähnliche „Ampelfarbenverteilung“ wie im Jahr zuvor: Jeweils fast ein Viertel der Mittel erhielt eine „grüne“ oder „gelbe“ Ampel, der größte Anteil, nämlich etwa die Hälfte der in ausführlichen Gutachten bewerteten Mittel wurde mit einer „roten Ampel“ abgewertet. In diese Bewertung gingen sowohl Aspekte des Patientennutzens, der Verfügbarkeit möglicher Alternativen zu diesen neuen Mittel und die Therapie-kosten ein.
- Wie schon in den Jahren zuvor entfiel der größte Anteil der neuen Arzneimittel auf die Gruppe von Medikamenten, die in der Onkologie und Hämatologie angewendet werden können. Die Konzentration der pharmazeutischen Hersteller auf diese Indikationen ist keineswegs in allen Fällen bedarfsorientiert, viele Studien zeigen schließlich den meist geringen Zusatznutzen solcher Mittel für viele Patienten mit Krebserkrankungen. Hier lässt sich vielmehr auch das ökonomische Interesse vieler pharmazeutischer Unternehmer erkennen, da in diesen Indikationsbereichen das Leid den Preis zu bestimmen scheint. Krebserkrankungen werden oftmals als schicksalhaft auftretend klassifiziert. Daher sollte für die Betroffenen alles getan werden, was möglich ist. Nun ist aber das Mögliche nicht immer auch das Nützliche. Dennoch werden immer wieder Versuche mit neuen, meist teuren Arzneimitteln unternommen, um den Krankheitsverlauf erträglich zu machen oder auch, wie in manchen Fällen, eine Heilung zu erzielen (z. B. in der Dermatologie). Diese Behandlungschancen lassen offenbar auch die Akzeptanz hoher Arzneimittelkosten wachsen. In der Zwischenzeit sind Therapiekosten von 60.000 € und mehr pro Jahr keine Seltenheit und die mögliche Hilfe für die Patienten wird daher auch nicht durch ökonomische Barrieren behindert – eine gute Möglichkeit, gerade in diesem Indikationsbereich auch hohe Preise durchzusetzen. Und bislang gibt es in unserem Ge-

sundheitssystem noch kein tragfähiges Modell, um die Angemessenheit und Vertretbarkeit von Arzneimittelpreisen zu prüfen. Gerade wegen der Erfahrungen in der Onkologie sollten hier aber dringend Lösungen gefunden werden, da gerade auch die onkologische Therapie die Relation beeinflusst, nach der etwa 5 % der Verordnungen in der GKV etwa 50 % der Ausgaben nach sich ziehen.

- Im Jahr 2017 wurde auch der Wirkstoff Nusinersen als *Orphan*-Arzneimittel zugelassen, der im Rahmen einer Gentherapie zur Behandlung von Spinaler Muskelatrophie bei Kindern unter zwei Jahren eingesetzt werden kann. Dieses Therapieprinzip (siehe auch das Sonderkapitel ab Seite 323) ist das erste seiner Art, mit der eine gravierende genetisch bedingte Krankheit, die bei vielen Kleinkindern zum Tode führte, behandelt werden kann. 2020 kam das zweite Mittel zur Behandlung dieser Erkrankung auf den Markt, das Medikament Zolgensma®.
- Diese *Orphan*-Arzneimittel verursachen hohe Kosten und damit auch hohe Belastungen für die jeweiligen Krankenkassen. Da diese Gentherapie allerdings mit großen Hoffnungen für eine positive Entwicklung der Betroffenen verbunden ist, werden die Kosten wie in der Onkologie auch hier übernommen. Diese Beispiele machen aber auch die Notwendigkeit deutlich, mit den pharmazeutischen Unternehmen zu Regelungen zu kommen, mit denen ein vertretbarer Preis ausgehandelt werden kann: So notwendig therapeutische Innovationen sind, insbesondere auch bei seltenen Erkrankungen, so wichtig ist es auch, die Preisgestaltung nicht als „Einbahnstraße“ der Anbieter zu betrachten, sondern als einen Aushandlungsprozess, der auf beidseitige Transparenz und Verantwortung für unser Gesundheitssystem aufgebaut ist.
- Ein Ergebnis dieses Innovationsreportes ist auch der Appell an die forschenden pharmazeutischen Unternehmen, Indikationen im Blick zu behalten, in denen dringend neue Arzneimittel benötigt werden. Hier sind vor allem Antibiotika, Psychopharmaka wie Antidepressiva und Arzneimittel zur Behandlung von altersbedingten neurologischen Erkrankungen zu nennen. In Gesellschaften längeren Lebens sind vor allem Arzneimittel notwendig, mit denen altersassoziierte, aber vor allem altersbedingte Erkrankungen behandelbar sind. Und dies sind nicht nur Krebserkrankungen, sondern auch Demenz, Depressionen und die Parkinson-Erkrankung. Der Bedarf ist unübersehbar, die Forschung nach solchen Mitteln ist dagegen kaum sichtbar.