

Innovationsreport 2015

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



Gerd Glaeske, Wolf-Dieter Ludwig, Petra Thürmann
Erstellt mit freundlicher Unterstützung der Techniker Krankenkasse

Innovationsreport 2015

(Langfassung)

Auswertungsergebnisse von Routinedaten der
Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2012 und 2013

SOCIUM – Universität Bremen

Daniela Boeschen, Dörte Fuchs, Judith Günther, Gerd Glaeske

Unter Mitarbeit von Angela Fritsch, Frieda Höfel und Sarah Volz

Erstellt mit freundlicher Unterstützung der Techniker Krankenkasse (TK)

Anschrift der Verfasser: Universität Bremen, SOCIUM, Unicom-Gebäude, Mary-Somerville-Str. 5, 28359 Bremen

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

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zum Innovationsreport 2015.....	5
Zweites Vorwort zum Innovationsreport 2015.....	7
1 Einleitung	11
2 Ziele und Methodik	15
2.1 Zielsetzung.....	15
2.2 Methodik zur Bewertung der neuen Arzneimittel	15
2.3 Methodik der Routinedaten-Analyse	18
3 Neue Arzneimittel des Jahres 2012 – Übersicht	21
4 Wirkstoffporträts mit Versorgungsanalysen	30
4.1 Aclidiniumbromid.....	30
4.2 Aflibercept	34
4.3 Axitinib.....	39
4.4 Azilsartanmedoxomil.....	43
4.5 Brentuximabvedotin.....	47
4.6 Ceftarolinfosamil	51
4.7 Crizotinib	53
4.8 Dapagliflozin	57
4.9 Decitabin	61
4.10 Ivacaftor	65
4.11 Nomegestrolacetat + Estradiol.....	69
4.12 Nomegestrolacetat + Estradiol.....	73
4.13 Pasireotid.....	77
4.14 Perampanel	82
4.15 Pixantron	86
4.16 Rilpivirin.....	90
4.17 Ruxolitinib.....	94
4.18 Tegafur + Gimeracil + Oteracil.....	98
4.19 Vandetanib	102
4.20 Vemurafenib.....	106
5 Rückblick: Arzneimittel aus dem Innovationsreport 2014 (Neue Wirkstoffe des Jahres 2011) .	110
6 Diskussion	115
7 Neue Arzneimittel zur Behandlung von Multipler Sklerose	120
7.1 Die Marktentwicklung von Fingolimod (Gilenya®).....	120
7.2 Lange vor Fingolimod: Der Wirkstoff Azathioprin	127
8 Arzneimittel zur Behandlung onkologischer Erkrankungen in Deutschland – Besteht eine Korrelation zwischen stetig wachsenden Umsätzen und Nutzen?	134
8.1 Nutzenüberlegungen am Beispiel Vemurafenib	136
8.2 Die Kosten der Behandlung.....	137

8.3	Hohe Preise bei geringem Nutzen?	138
8.4	Notwendige Veränderungen in der Zukunft	140
9	Die Hormontherapie in und nach den Wechseljahren	144
9.1	Verordnungscharakteristika der Hormontherapie in und nach den Wechseljahren in der TK146	
9.1.1	Verordnungsprävalenzen der Hormontherapie	147
9.1.2	Regionale Unterschiede	148
9.1.3	Kosten der Hormontherapie	151
9.1.4	Verordnung nach Wirkstoffgruppen	151
10	Keypoints	155
11	Anhang: Hintergrundinformationen zu den Wirkstoffen	158
11.1	Aclidiniumbromid	158
11.2	Aflibercept	163
11.3	Axitinib	172
11.4	Azilsartanmedoxomil	176
11.5	Brentuximabvedotin	179
11.6	Ceftarolinfosamil	183
11.7	Crizotinib	187
11.8	Dapagliflozin	190
11.9	Decitabin	194
11.10	Ivacaftor	198
11.11	Nomegestrolacetat + Estradiol	203
11.12	Nomegestrolacetat + Estradiol	207
11.13	Pasireotid	211
11.14	Perampanel	216
11.15	Pixantron	220
11.16	Rilpivirin	224
11.17	Ruxolitinib	230
11.18	Tegafur + Gimeracil + Oteracil	235
11.19	Vandetanib	239
11.20	Vemurafenib	243
Literaturverzeichnis	246	
Abkürzungsverzeichnis	269	
Abbildungsverzeichnis	271	
Tabellenverzeichnis	273	

Vorwort zum Innovationsreport 2015

Dr. Jens Baas, Vorsitzender des Vorstands der Techniker Krankenkasse

Der Innovationsreport wird in diesem Jahr bereits zum dritten Mal in Folge von der Techniker Krankenkasse herausgeben. Erstellt vom SOCIUM, Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik an der Universität Bremen, beinhaltet er – wie in den Vorjahren auch – unter anderem eine strukturierte Übersicht über Bewertungen von neuen Arzneimitteln, so genannte Arzneimittel-Innovationen.

Der Innovationsreport 2015 bewertet die 19 neuen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen des Jahres 2012. Vier dieser Arzneistoffe sind zur Therapie von Volkskrankheiten indiziert. Damit wird der Report immer mehr auch für Hausärzte zu einer relevanten Informationsquelle. Denn die Arzneimitteltherapie mit neuen Wirkstoffen findet nicht nur in den Facharztpraxen und im stationären Bereich statt. Insoweit ist es wichtig, allen Arztgruppen einen Überblick über die Bewertung der neuen Präparate zu geben.

Eine aktuelle Befragung vom Meinungsforschungsinstitut DocCheck im Auftrag der TK hat in diesem Zusammenhang interessante Ergebnisse gebracht. Befragt wurden Ärzte, wie sie ihre Verordnungsentscheidung im Hinblick auf neue Arzneimittel treffen. Dabei werden Leitlinien als dritthäufigste Quelle zur Verordnungsentscheidung genannt (von 30 Prozent der Befragten), die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung nannten jedoch nur 15 Prozent der befragten Ärzte als Quelle. Das bedeutet, dass die Verordner den Leitlinien offenbar mehr Beachtung schenken als dem G-BA.

Stellt man jedoch die Gesamtbewertungen ("Gesamtampel") der einzelnen Arzneistoffe der Innovationsreports 2013, 2014 und 2015 dem – oftmals raschen – Eingang in die Leitlinien gegenüber, so zeigt sich, dass von 62 in den Reporten bewerteten Wirkstoffen 39 den Eingang in die Leitlinien gefunden haben, jedoch 34 eine „rote Gesamtampel“ von den Autoren des SOCIUM zugesprochen bekamen.

Es ist aus unserer Sicht also notwendig, dass die Bewertungsergebnisse der frühen Nutzenbewertung auch fest in den Leitlinien-Prozessen verankert werden. Zusätzlich müssen Ärzte anhand gezielter Arzneimittelinformationen zeitnah und praxisorientiert über die Bewertungsergebnisse informiert werden. Diesem Ziel dient der vorliegende Innovationsreport 2015.

Durch die Nutzung von Routinedaten der TK kann der Report weitere interessante Erkenntnisse zur Versorgungsrealität mit neuen Arzneistoffen liefern. So zeigen sich erneut hohe Verordnungszahlen für neue Arzneimittel insgesamt – auch für Präparate ohne Zusatznutzen – und deutliche regionale Unterschiede in der Verordnungsprävalenz der neuen Arzneimittel. Solche Unterschiede sind auch in anderen medizinischen Bereichen erkennbar, z.B. bei der Häufigkeit der Durchführung bestimmter Operationen. In den meisten Fällen sind diese unterschiedlichen Prävalenzen fachlich aber nicht zu begründen. Es sollten daher Wege gefunden werden, diese Unterschiede – und damit Ineffizienzen und mitunter falsche Behandlungen – abzubauen. Die Transparenz, die der Innovationsreport an dieser Stelle bietet, kann dabei helfen.

Der Report verfolgt darüber hinaus im Rahmen der Nachbeobachtung der neuen Arzneimittel des Jahres 2011 die aktuelle Marktentwicklung von Fingolimod (Gilenya®) bis in das Jahr 2014. Dies ist deshalb aufschlussreich, da es verschiedene Bewertungsverfahren gab und trotz lediglich geringem Zusatznutzen für eine kleine Subgruppe hohe Verordnungszahlen festzustellen waren. Das Einspar-

potential für die GKV liegt in Millionenhöhe, wenn das Präparat nur für die Patienten eingesetzt wird, für die auch ein Zusatznutzen festgestellt wurde. In einem weiteren Sonderkapitel widmet sich der Innovationsreport 2015 den allgemeinen Herausforderungen im AMNOG-Prozess in Bezug auf die sensible Diagnose „Krebs“ und die angemessene Preisfindung in diesem Bereich. Am Beispiel der onkologischen Präparate Vemurafenib (Zelboraf®) und Dabrafenib (Tafinlar®) werden zusätzlich konkrete Schwierigkeiten im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgezeigt. Hier beschreiben die Wissenschaftler notwendige Veränderungsbedarfe.

Insgesamt zeigt sich, dass das AMNOG zwar Einsparungen generiert, diese aber lediglich eine „homöopathische Entlastung“ für die GKV bedeuten. Deshalb sollte über weitere Anpassungen im Preisfindungsprozess nachgedacht werden.

Die Steigerung der Versorgungsqualität in der GKV ist in aller Munde. Tatsächliche Schritte, um das Ziel zu erreichen, Qualitätstransparenz und auch eine Anbindung von Qualitätsergebnissen an die Vergütung, erweisen sich aber als langwierig und schwierig. Der Innovationsreport kann – zumindest im Arzneimittelbereich – schon heute ein Beitrag sein, zu mehr Versorgungsqualität und zu einer höheren Arzneimitteltherapiesicherheit beizusteuern.

Zweites Vorwort zum Innovationsreport 2015

Prof. Dr. Petra Thürmann und Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig

Auch die Bilanz im Innovationsreport 2015, der die 19 neuen Wirkstoffe aus dem Jahr 2012 bewertet, ist ernüchternd. Bei etwa der Hälfte der Wirkstoffe bzw. einer Wirkstoffkombination findet sich eine „rote Ampel“, da medikamentöse Alternativen bereits auf dem Markt zur Verfügung stehen und ein überzeugender, für die Patienten relevanter therapeutischer Fortschritt weder durch die Bewertung im Innovationsreport noch anhand der frühen Nutzenbewertung im Rahmen des AMNOG erkennbar ist.

Dieser Innovationsreport verdeutlicht darüber hinaus, dass auch im Jahr 2012 die Auswirkungen der Produktivitäts- und Innovationskrise in der pharmazeutischen Industrie noch nicht überwunden waren. Die pharmazeutischen Unternehmer positionieren sich zunehmend in lukrativen Therapiegebieten mit unverändert großem Bedarf an echten Innovationen, wie beispielsweise der Onkologie, oder aber konzentrieren sich auf die Entwicklung von Arzneimitteln gegen seltene Leiden – fünf von insgesamt 19 neu zugelassenen Wirkstoffen sind *Orphan Drugs*. Neun der insgesamt 19 Wirkstoffe, somit fast 50 Prozent, wurden für onkologische Indikationen zugelassen, aber nur eines dieser Onkologika erhielt im Gesamt-Score des Innovationsreports 2015 eine „grüne Ampel“, der Wirkstoff Vemurafenib. Dieser weist als einziger neuer Wirkstoff einen überzeugenden (Zusatz-)Nutzen auf. Der Trend, dass gerade in der Onkologie neue Wirkstoffe als *Orphan Drugs* und nach beschleunigten Zulassungsverfahren (von der Europäischen Arzneimittel-Agentur häufig im Rahmen der sogenannten „conditional marketing authorisation“ und/oder des „accelerated assessment“) zugelassen werden, ist unverkennbar. Diese beschleunigten Zulassungsverfahren – vergleichbar mit der in den USA 2012 neu eingeführten, bisher überwiegend für onkologische Wirkstoffe vergebenen „breakthrough-therapy designation“ – wird zu Recht zunehmend kritisiert. Im Rahmen dieser Zulassungsverfahren werden dadurch die Anforderungen an die Erkenntnisse zu Wirksamkeit bzw. Schaden bei Zulassung weiter verringert und angesichts von Bezeichnungen wie Durchbruchinnovation bei Patienten sowie Ärzten Erwartungen an einen großen therapeutischen Fortschritt geweckt – leider meist zu Unrecht.

Ein weiteres Problem, die Kostenexplosion in der medikamentösen Therapie onkologischer Erkrankungen, zuletzt auch bei neu zugelassenen Wirkstoffen zur Behandlung der Hepatitis C zu beobachten, ist unübersehbar und erfordert Maßnahmen von Seiten der Gesundheitspolitik. Die in den letzten Jahren teilweise rasant gestiegenen Preise für neue onkologische Wirkstoffe werden in den USA, inzwischen aber auch in Europa sehr kritisch kommentiert. Aktuelle Untersuchungen von Wissenschaftlern aus dem National Cancer Institute in den USA liefern weitere Belege für das un seriöse Vorgehen der pharmazeutischen Unternehmer bei der Preissetzung für neue onkologische Arzneimittel. So findet sich bei den von 2009 bis 2013 von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassenen onkologischen Arzneimittel keine Korrelation zwischen der Höhe der vom pharmazeutischen Unternehmer verlangten Preise und des Innovationsgrades – d. h. neuartiges Wirkprinzip oder Nachfolgepräparat („next-in-class“) – oder dem bei Zulassung belegten klinischen Nutzen. Diese Analysen widerlegen auch die vom pharmazeutischen Unternehmer häufig genannten Gründe für die sehr hohen Kosten neuer onkologischer Arzneimittel – Ausgaben für Forschung und Entwicklung – und verdeutlichen eindrucksvoll, dass die aktuelle Preisgestaltung nicht rational erfolgt, sondern in erster Linie widerspiegelt, was der Markt bereit ist zu zahlen. Die vermutlich unbeabsichtigten, aber sehr negativen Auswirkungen der inzwischen meist exorbitanten Preise für onkologische Wirkstoffe, sind offensichtlich: Die Entwicklung einer Vielzahl lukrativer, ähnlicher Wirkstoffe mit marginalem

Nutzen – heute auch als *Me-too-Mentalität* bezeichnet – behindert die Entwicklung echter, patientenrelevanter Innovationen und fördert sicher nicht die Kreativität in der klinischen Forschung. Es ist deshalb Aufgabe von Ärzten, Krankenkassen und Gesundheitspolitikern, aber auch der Gesellschaft insgesamt, darüber nachzudenken, wie dieser Profitmaximierung der pharmazeutischen Unternehmer zu Lasten unseres solidarisch finanzierten Gesundheitssystems, aber auch individueller Patienten wirksam begegnet werden kann. Bedenkt man die Tatsache, dass die Cystic Fibrosis Foundation mit 75 Mio. US-\$ zur klinischen Forschung zu Ivacaftor beigetragen und ihr Netzwerk den Patienten zur Verfügung gestellt hat, so erscheinen jährliche Behandlungskosten von etwa 280.000 € unverständlich und maßlos. Hier hat sich offenbar eine Messlatte hinsichtlich des Kostenbereichs von Arzneimitteln für wirklich seltene, meist hereditäre Erkrankungen entwickelt, an dem sich interessanterweise alle *Orphan Drugs* orientieren, wie beispielsweise *Imiglucerase* (Morbus Gaucher) oder *Idursulfase* (Mukopolysaccharidose Typ II, Hunter Syndrom). Diese werden von einigen Europäischen Gesundheitssystemen noch nicht oder nicht mehr erstattet, wobei teilweise Hilfsfonds diese Leistung übernehmen.

Zu einem berechtigten Aufschrei kam es international, als die Kosten für Sofosbuvir bekannt wurden, und man von der „1.000-\$-Pill“ sprach. Sofosbuvir kann bei verschiedenen Genotypen von Hepatitis C eingesetzt werden, daran sind etwa 300.000 Menschen in Deutschland erkrankt. Wie viele davon nun mit Sofosbuvir behandelt werden, wird man erst anhand von Analysen in den kommenden Jahren sehen. Weltweit leben vor allem in Schwellen- und Entwicklungsländern Millionen von potentiellen Patienten. Selbstverständlich ist es ein therapeutischer Durchbruch, wenn mit Hilfe neuer, bei Hepatitis C besser wirksamer Arzneimittel über 90 Prozent der Patienten geheilt und Leberzellkarzinome sowie Transplantationen vermieden werden können. Die reinen Herstellungskosten wurden mit 136 US-\$ (für eine komplette zwölfwöchige Therapie) berechnet, was Schwellen- und Entwicklungsländer ermöglicht, dieses Medikament über spezielle Verträge und mit internationaler Unterstützung (in Analogie zu HIV-Medikamenten) ihrer Bevölkerung zur Verfügung zu stellen. Das wird jedoch keineswegs zu angemessenen Preisen in Europa und den USA führen, so lange hier noch eine „willingness to pay“ für Höchstpreise besteht.

Auch die Rahmenbedingungen für die Entwicklung der *Orphan Drugs* – von pharmazeutischen Unternehmern seit Jahren bereits, ebenso wie die Onkologie, als neues, sehr lukratives Geschäftsfeld erkannt – sollte von Seiten der regulatorischen Behörden und der Gesundheitspolitik einer kritischen Analyse unterzogen werden. *Orphan Drugs* zeigen in den letzten Jahren ein stabiles Umsatzwachstum, mit Wachstumsraten von etwa 7,5 Prozent und inzwischen einem globalen Umsatz von mehr als 100 Mrd. US-Dollar pro Jahr – dies entspricht einem Anteil von etwa 15 Prozent am weltweiten Umsatz von Arzneimitteln. Dies ist leider kaum auf die Entwicklung von *Orphan Drugs* für Patienten mit sehr seltenen angeborenen Erkrankungen, wie der Mukoviszidose oder Mukopolysaccharidose, zurückzuführen, sondern eher auf eine „Orphanisierung“ sogenannter Volkskrankheiten im Rahmen der individualisierten Arzneimitteltherapie – insbesondere bei Krebserkrankungen, bei denen es zunehmend gelingt, kleine Untergruppen bei eher häufigen Tumorerkrankungen anhand von Biomarkern zu unterscheiden. *Orphan Drugs* werden in Zulassungsstudien, etwa bei onkologischen und neurologischen Erkrankungen, weniger gründlich geprüft als andere Arzneimittel. Dies liegt u.a. an der kleinen Zahl von untersuchten Patienten, dem mitunter nicht-randomisierten Design der klinischen Studien mit meist Surrogatendpunkten und der sehr kurzen Nachbeobachtung. Auch hier gilt es, in Zukunft die Anforderungen an die Zulassung von *Orphan Drugs* zu erhöhen und dabei mehr Wert zu legen auf wissenschaftliche Erkenntnisse zu

patientenrelevanten Endpunkten sowie auf Vergleichsstudien mit therapeutischen Alternativen, die auch bei *Orphan Drugs* mitunter zur Verfügung stehen.

1 Einleitung

Gerd Glaeske

Der Innovationsreport erscheint nun zum dritten Mal. Er schließt die neuen Arzneimittel des Jahres 2012 ein und analysiert die Marktentwicklung dieser neuen Arzneimittel in den Jahren 2012 und 2013 auf der Basis von Verordnungsdaten der Techniker Krankenkasse (TK). Dabei werden sowohl die verordneten Mengen als auch die Ausgaben betrachtet und in Bezug zum Nutzen dieser Arzneimittel in der jeweiligen Indikation gesetzt. Über die Ergebnisse der Zulassung und der AMNOG-Frühbewertung hinaus werden in die Nutzenbewertung des Innovationsreportes auch Publikationen einbezogen, die nach dem Markteintritt der jeweiligen Mittel veröffentlicht wurden. Aufgenommen werden auch veröffentlichte Hinweise zum Thema „Arzneimitteltherapiesicherheit“, die wegen der begrenzten Aussagen von Zulassungsstudien erst im Rahmen der „real-life“-Versorgung auffällig werden, weil dort unselektierte größere Patientengruppen gegenüber den Patienten in Zulassungsstudien mit den neu zugelassenen Mitteln behandelt werden. Einflüsse von Komorbidität, Polypharmazie, Alter und Geschlecht, aber auch die Kenntnisse von Ärzten oder die Adhärenz der Patienten können in diesem realen Versorgungsumfeld erstmals erkennbar werden. Die größere Patientenanzahl dieser Studien gegenüber der Größe der Patientenpopulation in Zulassungsstudien kann auch zur Aufdeckung von seltenen unerwünschten Ereignissen und Wirkungen führen, die bisher nicht erkannt werden konnten. Dies führt in vielen Fällen zu einer differenzierteren Bewertung der Nutzen-Schaden-Relation als dies auf Basis von Zulassungsstudien mit geringen Patientenzahlen über einen überschaubaren Zeitraum möglich ist. Sichtbares Zeichen einer ergänzten Nutzen-Schaden-Relation sind z.B. Rote-Hand-Briefe, die vom jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer (pU) an Ärzte verschickt werden müssen, um auf neu erkannte Risiken aufmerksam zu machen. Ebenso kann es auch zu neuen Erkenntnissen über die Effektivität neuer Arzneimittel kommen. Diese stellt sich in den vom pU geplanten und durchgeführten klinischen Studien, die in erster Linie zur Marktzulassung führen sollen, oftmals positiver dar als in der Patientenversorgung. Die Effektivitätsverluste bei der Arzneimittelanwendung sind in diesem Zusammenhang unübersehbar. Sie können sowohl durch die Rahmenbedingungen des Systems (z.B. begrenzte finanzielle Ressourcen), durch die Strukturqualität der Behandler (eingeschränkte Erfahrungen im Umgang mit den neuen Arzneimitteln) als auch durch Adhärenzprobleme auf Seiten der Patienten bedingt sein. All diese Einschränkungen haben in klinischen Zulassungsstudien wegen der geplanten Anwendung, der ausgewählten Patientenpopulation und des strikten Monitorings der beteiligten fachkundigen Ärzte kaum Bedeutung, weil die Studiendurchführung so kontrolliert vorgenommen wird, dass ein Marktzutritt nicht gefährdet ist. Im Mittelpunkt solcher Zulassungsstudien steht der im Arzneimittelgesetz (AMG) geforderte Nachweis von Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und pharmazeutischer Qualität, während der Patientennutzen im § 35b des 5. Sozialgesetzbuches (SGB V) definiert ist als *Verringerung der Mortalität, der Morbiditätslast und der unerwünschten Wirkungen sowie der Verbesserung der Lebensqualität*. Die Anforderungen des AMG und des SGB V sind bezüglich der Patientenorientierung keineswegs kongruent, die Übertragbarkeit der in Zulassungsstudien gefundenen Effektivität auf die Patientenversorgung nach der Zulassung ist daher in vielen Indikationen berechtigterweise von Zweifeln begleitet. Dies gilt vor allem für die Anwendung von Arzneimitteln bei der Behandlung von Krebserkrankungen, Rheumatoider Arthritis, Multipler Sklerose, Psoriasis oder Hepatitis C – allesamt Indikationen, bei denen neue zumeist gentechnologisch oder biologisch hergestellte Arzneimittel einen therapeutischen Fortschritt für die Patienten versprechen. Langzeiterfahrungen über Nutzen und Schaden fehlen hier aber häufig. Aus diesem Grunde erscheint es unerlässlich für viele neue Arzneimittel, insbesondere für solche aus den

genannten Indikationsbereichen, nach der AMNOG-Frühbewertung eine Spätbewertung nach drei (bis fünf) Jahren vorzusehen, um den Patientennutzen, wie er im § 35b des SGB V definiert ist, besser bestimmen zu können.

Im Folgenden werden daher die Indikationsbereiche der im Jahre 2012 neu auf den Markt gekommenen Arzneimittel nach Verordnungen, Ausgaben und Anzahl der behandelten Versicherten dargestellt. Auffällig dabei sind die Unterschiede in den Ausgaben je nach Indikationsgebiet. „Spitzenreiter“ bei den Ausgaben der TK sind bei den neuen Arzneimitteln des Jahres 2012 im für den Report angesetzten Untersuchungszeitraum 2012 und 2013 die Arzneimittel zur Behandlung „Bösartiger Neubildungen“, also Wirkstoffe zur Therapie onkologischer Erkrankungen. Die Kosten für solche Mittel werden nur zurückhaltend diskutiert oder gar kritisiert, da für Patienten mit Krebskrankungen alle therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft werden sollen. Kostenaspekte dürfen nach Meinung vieler keine Rolle spielen, wenn es um die Lebensverlängerung eines Krebspatienten geht, selbst wenn es sich hierbei nur um wenige Monate handelt. Insofern kann es auch nicht unbedingt erstaunen, dass gerade die Forschung und Vermarktung neuer und meist teurer Onkologika für viele pU ganz oben auf der Prioritätenliste stehen. Da die Preisfindung für solche onkologisch eingesetzten Arzneimittel aber ein unüberschaubares Problem für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) darstellt, ist diesem Thema ein eigenes Kapitel gewidmet (siehe Kapitel 8).

Tabelle 1 fasst die Indikationen zusammen, in denen die hier zur Betrachtung stehenden neuen Arzneimittel des Jahres 2012 auf den Markt gebracht wurden. Dabei entfallen allein neun der 19 Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen auf den onkologischen Bereich, zu erkennen an der L-Codierung im ATC-Code.

Betrachtet man die Verordnungs- und Ausgabenentwicklung, dann fällt auf, dass eine (relativ) geringe Anzahl Verordnungen auf Onkologika entfällt (17,9 Prozent aller Verordnungen neuer Arzneimittel im Jahr 2012 und 12,7 Prozent im Jahr 2013), diese aber 81 Prozent im Jahr 2012 und 64,5 Prozent im Jahr 2013 der Ausgaben für die GKV verursachen (siehe Tabelle 2).

Die Verordnungen von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems sowie die Verordnungen über Hormonpräparate sind im Jahr 2013 führend in der Verordnungsmenge. Bei den Ausgabenanteilen liegen die Arzneimittel zur Behandlung von „Bösartigen Neubildungen“ und „Sonstigen Neubildungen“ aber deutlich an der Spitze. Es gehört daher zu den dringendsten Aufgaben der GKV, Rahmenbedingungen für die Einführung und die Nutzenbewertung sowie Kriterien für die Preisfestsetzung (Erstattungsbeträge) und für Preisverhandlungen weiterzuentwickeln (z.B. mit der obligatorischen Durchführung von Versorgungsstudien und einer anschließenden „Spätbewertung“ nach drei bis fünf Jahren), die den Erfordernissen dieses Marktsegmentes gerecht werden. Geschieht dies nicht rechtzeitig, könnte auf Dauer die Finanzierbarkeit dieser für viele Patienten besonders wichtigen Arzneimittelgruppe gefährdet sein. Vorschläge für mögliche Strategien werden im Kapitel 8 zur Diskussion gestellt.

Wirkstoff	Indikation	International Classification of Diseases (ICD)	ATC-Code
Aclidiniumbromid	Chronisch obstruktive Lungenkrankheit	Krankheiten des Atmungssystems	R03BB05
Aflibercept	Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration	Krankheiten des Auges und der Augenanhängegebilde	S01LA05
Axitinib	Zweitlinien-Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms	Bösartige Neubildungen	L01XE17
Azilsartanmedoxomil	Essentielle Hypertonie	Krankheiten des Kreislaufsystems	C09CA09
Brentuximabvedotin (O)	Rezidiertes oder refraktäres CD30+ Hodgkin-Lymphom	Bösartige Neubildungen	L01XC12
Ceftarolinfosamil	Haut- und Weichteilgewebeinfektion, ambulant erworbene Pneumonie	Krankheiten des Atmungssystems (hier nur eine Nennung)	J01DI02
Crizotinib	ALK-positives, fortgeschrittenes nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom	Bösartige Neubildungen	L01XE16
Dapagliflozin	Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle	Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	A10BX09
Decitabin (O)	Akute myeloische Leukämie	Bösartige Neubildungen	L01BC08
Ivacaftor (O)	Zystische Fibrose (Mukoviszidose) mit G551D-Mutation	Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	R07AX02
Nomegestrolacetat + Estradiol	Orale Kontrazeption	Kontrazeptive Maßnahmen	G03AA14
Nomegestrolacetat + Estradiol	Hormontherapie bei postmenopausalen Frauen	Klimakterische Störungen	G03FB12
Pasireotid (O)	Nicht-operabler Morbus Cushing	Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	H01CB05
Perampanel	Zusatztherapie fokaler Anfälle	Krankheiten des Nervensystems	N03AX22
Pixantron	Rezidierte oder therapierefraktäre aggressive Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphome	Bösartige Neubildungen	L01DB11
Rilpivirin	Antiretrovirale Kombinationstherapie der HIV-1-Infektion	Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten	J05AG05
Ruxolitinib (O)	Splenomegalie oder Symptome bei Myelofibrose	Sonstige Neubildungen unsicheren oder unbekannten Verhaltens des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes	L01XE18
Tegafur + Gimeracil+ Oteracil (fixe Kombination)	Fortgeschrittenes Magenkarzinom in Kombination mit Cisplatin	Bösartige Neubildungen	L01BC73
Vandetanib	Aggressives medulläres Schilddrüsenkarzinom	Bösartige Neubildungen	L01XE12
Vemurafenib	BRAF-V600-positives metastasiertes Melanom	Bösartige Neubildungen	L01XE15

Tabelle 1: Indikationen der neuen Arzneimittel des Jahres 2012

Rang nach Ausgaben der TK 2013	ICD	Anzahl behandelte Versicherte 2012	Anzahl behandelte Versicherte 2013	Anzahl der VO* 2012 (in %)	Anzahl der VO* 2013 (in %)	Ausgaben der TK 2012 in Euro (in %)	Ausgaben der TK 2013 in Euro (in %)
1	Bösartige Neubildungen	121	346	1.268 (14,2%)	3.602 (8,8%)	3.957.564,30 (60,1%)	11.509.695,03 (41,9%)
2	Sonstige Neubildungen unsicheren oder unbekannten Verhaltens des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes	102	214	332 (3,7%)	1.597 (3,9%)	1.375.699,08 (20,9%)	6.201.958,07 (22,6%)
3	Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechsel- krankheiten	78	2.951	178 (2,0%)	8.168 (19,9%)	657.013,88 (10,0%)	3.675.992,09 (13,4%)
4	Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde		1.179		2.859 (7,0%)		3.195.178,85 (11,6%)
5	Krankheiten des Atmungssystems	721	5.206	843 (9,4%)	11.348 (27,7%)	79.654,99 (1,2%)	1.231.229,72 (4,5%)
6	Krankheiten des Nervensystems	94	321	444 (5,0%)	2.851 (6,9%)	116.121,34 (1,8%)	1.027.458,75 (3,7%)
7	Krankheiten des Kreislaufsystems	1.236	1.245	3.257 (36,4 %)	4.033 (9,8%)	262.058,62 (4,0%)	357.911,25 (1,3%)
8	Hormone, systemische ohne Sexualhormone	1.373	2.734	2.525 (28,2%)	6.430 (15,7%)	83.871,70 (1,3%)	220.079,30 (0,8%)
9	Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten	34	34	106 (1,2%)	147 (0,4%)	49.101,62 (0,7%)	67.414,10 (0,2%)
1-9	Gesamt	3.759	14.230	8.953 (100,0%)	41.035 (100,0%)	6.581.085,53 (100,0%)	27.486.917,16 (100,0%)

*In Anzahl Packungen. Generell: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Grundgesamtheit der neuen Arzneimittel 2012.

Tabelle 2: Quantitative Charakteristika der Anteile von neuen Arzneimitteln des Jahres 2012 in den Jahren 2012 und 2013 auf Basis der TK-Routinedaten

2 Ziele und Methodik

Daniela Boeschen

2.1 Zielsetzung

Die Ziele des vorliegenden Innovationsreports sind zum einen, neue Arzneimittel anhand der aktuellen Studienlage nach den Kriterien der Evidenz-basierten Medizin zu bewerten, und zum anderen, auf der Basis von Daten der Techniker Krankenkasse (TK) Verordnungscharakteristika dieser Arzneimittel nach der Markteinführung darzustellen. Es sollen also die Evidenz zu und die Versorgung mit Arzneimittelneuheiten abgebildet werden, um Erkenntnisse darüber zu gewinnen, wie die neuen Mittel verordnet werden und wie sie sich im Arzneimittelmarkt behaupten. Im diesjährigen Innovationsreport stehen schwerpunktmäßig die neuen Wirkstoffe des Jahres 2012 im Fokus. Zu ihrer Bewertung werden auch Studien berücksichtigt, deren Ergebnisse erst nach 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 gewesen sind. Unsere Bewertungen werden durch Auswertungen von Routinedaten der Techniker Krankenkasse der Jahre 2012 und 2013 ergänzt, um Einsichten in das Versorgungsgeschehen zu gewinnen. Im Rückblick auf die im Innovationsreport 2014 behandelten Arzneimittel (neue Wirkstoffe des Jahres 2011) wird auch gezeigt, wie diese sich im Markt weiterentwickelt haben und ob neue Risiken aufgetreten sind, mit denen die Therapiesicherheit gefährdet sein kann.

Im Anschluss an die Wirkstoffporträts mit ihren Versorgungsanalysen widmen wir uns den Sonderkapiteln. Im ersten Sonderkapitel soll im Zuge der Nachbeobachtung der Wirkstoffe aus 2011 (Innovationsreport 2014) die Verordnungsausweitung von Fingolimod beleuchtet werden. Aufgrund des hohen Anteils onkologischer Wirkstoffe an der Gesamtzahl der 2012 zugelassenen Präparate befasst sich das zweite Sonderkapitel mit den Besonderheiten des onkologischen Marktes. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der gerechten bzw. gerechtfertigten Preisbildung. Im Jahr 2012 wurde außerdem ein neues Gestagen (Nomegestrolacetat) in Kombination mit Estradiol sowohl zur oralen Kontrazeption als auch zur Hormontherapie (HT) zugelassen. Aus diesem Anlass soll das Thema HT im dritten Sonderkapitel näher erörtert werden.

2.2 Methodik zur Bewertung der neuen Arzneimittel

Für den vorliegenden Report wurden Medikamente mit neuen Wirkstoffen berücksichtigt, die im Jahr 2012 erstmals in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt wurden (Tabelle 3), der Wirkstoff Vemurafenib wurde bereits im „Innovationsreport 2014“ vorab bewertet. Generell wurden neue Arzneimittel mit bereits in anderen zugelassenen Präparaten verfügbaren Wirkstoffen (z.B. Generika) oder neue Kombinationen aus bereits bekannten Wirkstoffen nicht berücksichtigt. Hierzu zählt auch der Wirkstoff Tianeptin (Tianeurax®), ein atypisches trizyklisches Antidepressivum, das in Frankreich 1988 und in Österreich 1999 unter dem Handelsnamen Stablon® eingeführt und seit dem Jahr 2012 in Deutschland erstmalig als Generikum für die Behandlung der Depression zugelassen wurde. Da für Tianeptin kein Patentschutz besteht, gilt es gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung nicht als neues Arzneimittel und unterliegt damit nicht der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Neben Tianeptin erhielten zwei weitere Wirkstoffe (Influenza-Impfstoff, Meningokokkenkonjugat-

Impfstoff) eine nationale Zulassung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bzw. durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Alle weiteren neuen Arzneimittel wurden EU-weit zentral zugelassen. Schon die Innovationsreporte aus den Jahren 2013 und 2014 zeigten, dass nationale Zulassungen bei Einführungen auf den deutschen Arzneimittelmarkt kaum noch ins Gewicht fallen.

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 Autoren Boeschen (DB), Fuchs (DF) und Günther (JG) unabhängig voneinander durchführten. Hauptsächlich wurde in der Literaturdatenbank MEDLINE über PubMed recherchiert. Hierbei wurden im Wesentlichen kontrollierte und bzw. oder versorgungsrelevante Studien eingeschlossen. Zusätzlich wurden Standardwerke der wissenschaftlichen Literatur und Sekundärliteratur wie das arznei-telegramm genutzt. Die anschließende Beurteilung zur Evidenz nahmen DB, DF und JG dann im Konsensverfahren vor. Für die Leitlinienempfehlungen zu den einzelnen Arzneimitteln und ihren jeweiligen Indikationsgebieten wurden Leitlinien genutzt, die im Register der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) eingetragen sind. Sollte zu den bestimmten Indikationsgebieten keine AWMF-Leitlinie zu finden gewesen sein, wurde nach anderen nationalen oder internationalen Handlungsempfehlungen gesucht. Bei den einzelnen Wirkstoffen wurden verschiedene Punkte separat bewertet: die Verfügbarkeit bestehender medikamentöser Therapien, der patientenorientierte (Zusatz-)Nutzen und die Kosten des neuen Arzneimittels im Vergleich zu bisher verfügbaren Arzneimitteln. Waren bis dato keine medikamentösen Therapien für die jeweilige Erkrankung verfügbar, wurde der Nutzen (therapeutische Wirksamkeit) des neuen Arzneimittels bewertet. Für jeden der drei genannten Punkte wurde ein Ampelschema genutzt, wobei die Farben das Folgende bedeuten:

Verfügbare Therapien

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

(Zusatz-)Nutzen

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

Kosten

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

Wenn die Ampel bei den „verfügbaren Therapien“ rot gekennzeichnet ist, ist dies nicht automatisch negativ zu sehen. Sofern diese neue Substanz einen therapeutischen Fortschritt mit sich bringt, also eine grüne Ampel beim „(Zusatz-)Nutzen“ zu sehen ist, kann immer noch eine relevante therapeutische Innovation vorliegen. Die Verfügbarkeit bestehender Therapien orientiert sich hier an der Situation zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses, der (Zusatz-)Nutzen wird auf Basis der aktuellen Literatur (Redaktionsschluss: 15.06.2015) bestimmt, ebenso werden die Kosten auf Basis aktueller Preisstände (Lauer-Taxe, Stand: 15.06.2015) beurteilt. Sollte das neue Arzneimittel für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen sein, wurde unsere Bewertung durch die Haupt- bzw. Erstindikation geleitet, sofern diese identifizierbar war.

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

- **Unerwünschtes Ereignis** ist jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht.
- **Nebenwirkung** ist jede nachteilige und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat, unabhängig von dessen Dosierung.
- **Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder schwerwiegende Nebenwirkung** ist jedes unerwünschtes Ereignis oder jede Nebenwirkung, das oder die tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2012).

Die im Rahmen der Wirkstoffporträts angegebenen Therapiekosten wurden für die Packungsgröße berechnet, deren Verordnung für die angegebene Behandlungsdauer am preisgünstigsten war. Die Berechnung erfolgte auf Basis der Brutto-Apothekenverkaufspreise zum Preisstand 15.06.2015 (Lauer-Taxe). Reimporte sowie mögliche Rabatte (pU, Apotheke) wurden nicht berücksichtigt, so dass die Preise nur als Richtwert betrachtet werden können. Sofern das jeweilige Arzneimittel für mehrere Indikationsgebiete zugelassen ist, wurden die Therapiekosten separat für jedes Indikationsgebiet berechnet. Die Dosierungen wurden den Fachinformationen der pU entnommen. Gab es unterschiedliche Dosierungsempfehlungen (z.B. Initialdosis, Erhaltungsdosis, Komedikation) wurde die DDD zur Dosisberechnung hinzugezogen. Abweichungen finden explizit Erwähnung bei den jeweiligen Wirkstoffporträts. Bezog sich die Wirkstoffmenge auf das Körpergewicht (KG) oder die Körperoberfläche, wurden als Standard 72 kg Körpergewicht bzw. 1,73 m² als durchschnittliche Körperoberfläche (KOF) angenommen. Sind die neuen Wirkstoffe als Tabletten, Filmtabletten oder (Hart-)Kapseln zugelassen, so wurde die für die Therapiedauer benötigte Stückzahl zugrunde gelegt, gleiches galt für Ampullen bzw. Fertigspritzen mit Injektionslösungen. Bei Injektions- und Infusionslösungen in Mehrdosenbehältnissen wurden bei der Berechnung ganze Flaschen bzw. Ampullen berücksichtigt.

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

2.3 Methodik der Routinedaten-Analyse

Für die Analyse zur Versorgung mit innovativen Arzneimitteln wurden Arzneimitteldaten aus der ambulanten Versorgung von 8,1 Mio. Versicherten (im Jahr 2012) und 8,5 Mio. Versicherten (im Jahr 2013) der TK aus den o.g. Jahren genutzt. Die zur Erstellung des Reports benötigten Daten wurden bereits im Haus der TK selektiert und anonymisiert an die Universität Bremen weitergeleitet. Die Anonymisierung sämtlicher Daten erfolgte unter Verwendung einer Fallnummer, die es ermöglichte, anonymisierte Datensätze miteinander zu verknüpfen, ohne dass die Identität der Versicherten festgestellt werden kann. Es wurden für die allgemeinen Auswertungen nur Daten berücksichtigt, bei denen auch Angaben zu Alter und Geschlecht der Versicherten vorlagen. Nach unserer Methodik entsprach eine ärztliche Verordnung analog zum Arzneiverordnungs-Report (Schwabe & Paffrath,

2011) genau einer Arzneimittelpackung, d.h. zwei auf einem Rezeptblatt verordnete Packungen zählten als zwei Verordnungen. Bei den Verordnungsanalysen wurden neben Fertigarzneimitteln auch Rezepturen mit den neuen Wirkstoffen berücksichtigt. Hier flossen die Abrechnungsdaten ein, die auf dem Rezept vermerkt waren (Brutto-Apothekenabgabepreis).

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

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

Wirkstoff	ATC-Code
Aclidiniumbromid	R03BB05
Aflibercept	S01LA05
Axitinib	L01XE17
Azilsartanmedoxomil	C09CA09
Brentuximabvedotin	L01XC12
Ceftarolinfosamil	J01DI02
Crizotinib	L01XE16
Dapagliflozin	A10BX09
Decitabin	L01BC08
Ivacaftror	R07AX02
Nomegestrolacetat + Estradiol	G03AA14
Nomegestrolacetat + Estradiol	G03FB12
Pasireotid	H01CB05
Perampanel	N03AX22
Pixantron	L01DB11
Rilpivirin	J05AG05
Ruxolitinib	L01XE18
Tegafur + Gimeracil + Oteracil	L01BC73
Vandetanib	L01XE12
Vemurafenib	L01XE15

Tabelle 3: Im Report bewertete neue Wirkstoffe des Jahres 2012 und die entsprechenden ATC-Codes

3 Neue Arzneimittel des Jahres 2012 – Übersicht

Daniela Boeschen

Im Jahr 2012 wurden 22 neue Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eingeführt (Influenza-Impfstoff, Meningokokkenkonjugat-Impfstoff und Tianeptin im Folgenden nicht berücksichtigt). Damit war das Niveau vergleichbar mit dem Jahr 2011, aber niedriger als in den Jahren 2006-2010 (jeweils zwischen 27 und 36 neue Wirkstoffe) (Abbildung 1).

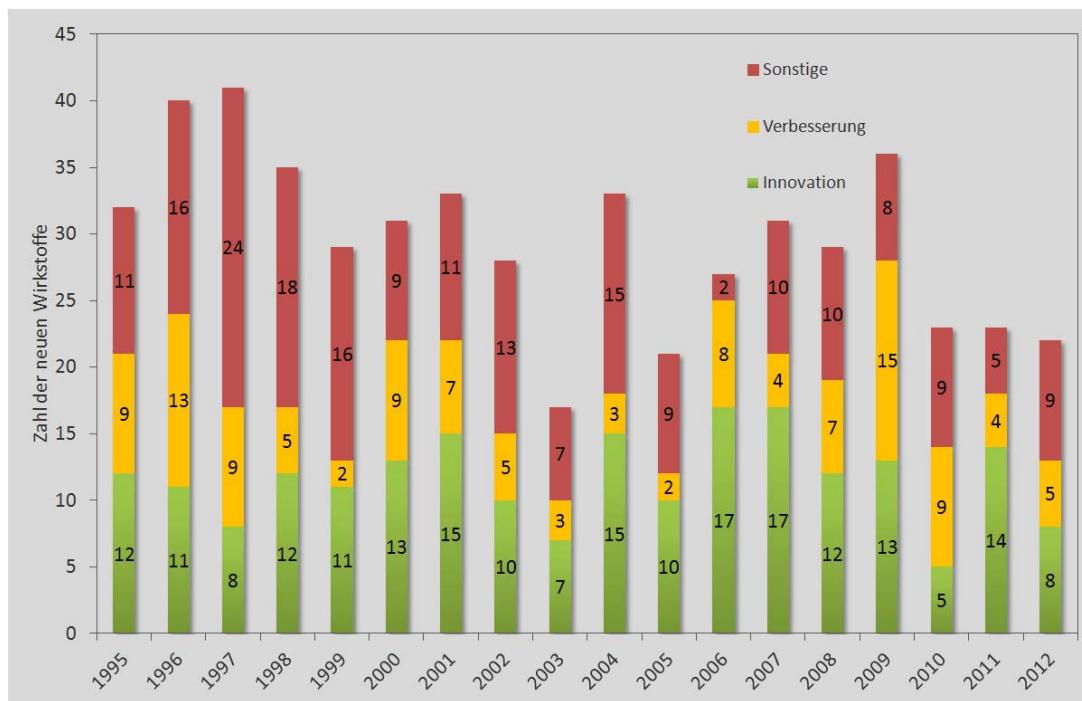


Abbildung 1: Markteinführung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen mit der Anzahl innovativer und verbesserter Wirkstoffe im Zeitraum 1995-2012 (eigene Darstellung nach Schwabe & Paffrath, 2013)

Basierend auf der Klassifikation nach Fricke & Klaus zur Bewertung des Innovationsgrades vergaben die Autoren des Arzneiverordnungs-Reports (Schwabe & Paffrath, 2013) achtmal ein „A“ für innovative Substanzen: Brentuximabvedotin (zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) und zur Therapie von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)), Dapagliflozin (zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen), Ivacaftor (zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab sechs Jahren mit einer G551D-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen), Pasireotid (zur Therapie von Patienten mit Morbus Cushing bzw. Akromegalie), Perampanel (als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsie-Patienten ab zwölf Jahren), Ruxolitinib (zur Behandlung chronisch myeloproliferativer Erkrankungen wie der primären Myelofibrose), Vandetanib (zur Therapie des aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Patienten mit nicht-resezierbarer, lokal fortgeschritten oder metastasierter Erkrankung) und Vemurafenib (als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom). Nach dieser Klassifizierung

wurde im Vergleich zum Jahr 2011 (14-mal „A“) seltener ein hoher Innovationsgrad erreicht. Während es sich bei der Einstufung „A“ des Innovationsgrades im Vorjahr sechsmal um eine Doppelbewertung wie A/C („Innovative Struktur bzw. neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz/Analogpräparat mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten“) oder A/D („Innovative Struktur bzw. neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz/Nicht ausreichend gesichertes Wirkprinzip oder unklarer therapeutischer Stellenwert“) handelte, wurden für das Jahr 2012 nur zwei Wirkstoffe (Dapagliflozin und Perampanel) doppelt bewertet (jeweils mit A/C) (siehe Tabelle 4).

Die Pharmazeutische Zeitung (PZ) kam in ihrer Bewertung der in diesem Report zu untersuchenden 19 Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen zu vergleichbaren Ergebnissen. Sieben der Substanzen wurden von den Autoren vorläufig als „Sprunginnovation“ (Brentuximabvedotin, Crizotinib (zur Biomarker-stratifizierten Behandlung von Erwachsenen mit vorbehandeltem, ALK-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom), Dapagliflozin, Ivacaftor, Pasireotid, Ruxolitinib und Vemurafenib), drei als „Schrittinnovation“ (Aflibercept (hier zur Behandlung der neovaskulären feuchten, altersbedingten Makuladegeneration), Perampanel und Vandetanib) und die Hälfte der Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen als „Analogpräparate“ bewertet. Bei dieser Einordnung spielte ebenfalls eine Rolle, ob ein völlig neuer Wirkmechanismus vorliegt. Anders fällt das Ergebnis aus, wenn man die ausschließlich auf einer Nutzen-Schaden-Relation und dem daraus folgenden therapeutischen Stellenwert basierenden Bewertungen des arznei-telegramms (a-t) bzw. des Arzneimittelkursbuches (aus dem gleichen Verlag) zu Rate zieht: Hier wurde bei den neuen Arzneimitteln des Jahres 2012 nur Vemurafenib als „Mittel der Wahl“ bezeichnet. Nach Auffassung der Autoren befand sich unter den neuen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen kein „Mittel der Reserve“. Das Antihypertonikum Azilsartanmedoxomil, die Wirkstoffkombination Nomegestrolacetat + Estradiol, sowohl als orales Kontrazeptivum als auch zur Hormontherapie für postmenopausale Frauen, sowie Perampanel werden hingegen als „Variante ohne besonderen Stellenwert“ bezeichnet. Dapagliflozin – immerhin von den Autoren der PZ als Sprunginnovation eingeordnet – wird vom a-t als „weiteres Antidiabetikum und Additivum“ gesehen und erhält aus diesem Grund die weniger respektable Bewertung als „umstrittenes Therapieprinzip“. Nur zwölf der 19 Wirkstoffe wurden einer Bewertung unterzogen. Im Jahr 2011 startete nach den Vorgaben des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) die frühe Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bei neu in den Markt eingeführten Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, neuen Wirkstoffkombinationen sowie bei Indikationserweiterungen. Seitdem gibt es in Deutschland erstmals eine Kopplung von ermitteltem (Zusatz-)Nutzen und dem Erstattungsbetrag der GKV, der im Anschluss an den Beschluss zum Zusatznutzen zwischen pU und GKV-Spitzenverband ausgehandelt wird. Bei den neuen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen oder Wirkstoffkombinationen des Jahres 2012, die in diesem Innovationsreport thematisiert werden, konstatierte der G-BA dreimal die zweitbeste Bewertung („beträchtlicher Zusatznutzen“), zumindest für einen Teil der zugelassenen Anwendungsgebiete. Dies war der Fall bei Crizotinib, bei dem *Orphan Drug* Ivacaftor sowie bei Vemurafenib. Für Ivacaftor sah der G-BA diesen Beleg allerdings nur für Jugendliche (ab 12 Jahre) und erwachsene Patienten. Einschränkend kommt hinzu, dass es sich bei Crizotinib lediglich um einen Anhaltspunkt und bei Vemurafenib nur um einen Hinweis auf einen Zusatznutzen handelte. Bei weiteren sieben der insgesamt 19 neuen Wirkstoffe sah der G-BA Belege, Hinweise oder Anhaltspunkte für einen geringen Zusatznutzen: Axitinib zur Zweitlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms, Decitabin zur Behandlung von Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter *de novo* oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt, Ivacaftor bei Kindern zwischen

sechs bis elf Jahren, Pasireotid, Rilpivirin für die antiretrovirale Kombinationsbehandlung von HIV-1-Infektionen bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen mit einer Viruslast von maximal 100.000 RNA-Kopien/ml sowie Ruxolitinib und Vandetanib. Vier dieser Wirkstoffe waren *Orphan Drugs* (Tabelle 4). Das MRSA-wirksame Staphylococcen-Cephalosporin Ceftarolinfosamil wurde wegen Geringfügigkeit nach § 35a Abs. 1a SGB V freigestellt. Die hormonellen Kombinationspräparate bestehend aus Nomegestrolacetat plus Estradiol, die entweder als orales Kontrazeptivum oder zur Hormontherapie bei postmenopausalen Frauen eingesetzt werden, sind als Mittel zur Prävention von Krankheiten nicht generell erstattungsfähig und wurden daher nicht in die Nutzenbewertung des G-BA einbezogen. Insgesamt erhielten von den neuen Arzneimitteln des Jahres 2012 mit Brentuximabvedotin, Decitabin, Ivacaftor, Pasireotid sowie Ruxolitinib fünf Wirkstoffe den *Orphan Drug*-Status. *Orphan Drugs* („Arzneimittel-Waisen“) sind Arzneimittel zur Behandlung seltener Krankheiten. In der Europäischen Union gilt eine Krankheit als selten, wenn weniger als fünf von 10.000 Menschen an ihr leiden. Im Jahr zuvor waren es mit Pirfenidon zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose und Tafamidis zur Behandlung einer Transthyretin-Amyloidose nur zwei Wirkstoffe mit diesem Status. Bei *Orphan Drugs* gilt gemäß rechtlicher Rahmenbedingungen der Zusatznutzen als belegt und der G-BA bewertet lediglich das Ausmaß desselben. Die Ergänzung der Nutzenbewertung wird erst dann verpflichtend, wenn der Umsatz des entsprechenden Arzneimittels in einem Jahr die Schwelle von 50 Mio. Euro übersteigt. Unter den neuen Arzneimitteln des Jahres 2012 befinden sich zwei gentechnisch bzw. biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe („*Biologicals*“): Aflibercept sowie der Chemotoxin-gekoppelte CD30-Antikörper Brentuximabvedotin.

Wirkstoff	Indikation	AMNOG-NBW Zusatznutzen	Fricke/ Klaus	a-t/AKB- Bewertung	PZ-Bewertung
Aclidinium-bromid	COPD	Nicht belegt ¹	C	Variante	Analogpräparat*
Aflibercept	AMD	Nicht belegt ²	B	Variante	Schrittinnovation*
Axitinib	Nierenzell-karzinom	Nicht belegt ³ Gering ^{H,4}	C	–	Analogpräparat*
Azilsartan-medoxomil	Essentielle Hypertonie	Nicht belegt	C	Variante	Analogpräparat*
Brentuximab-vedotin (O)	CD30+ Hodgkin-Lymphom	Nicht quantifizierbar ^{B,5}	A	–	Sprunginnovation*
Ceftarolinfosamil	Haut- und Weichteilgewe-beinfektion, ambulant erworbene Pneumonie	Wegen Geringfügigkeit nach § 35a Abs. 1a SGB V „Andere Beta-Lactam-Antibiotika“ freigestellt	C	–	Analogpräparat
Crizotinib	Lungenkarzinom	Beträchtlich ^{A,6} Nicht belegt ⁷	B	–	Sprunginnovation*
Dapagliflozin	Diabetes Typ 2	Nicht belegt ⁸	A/C	Umstrittenes Therapie-prinzip	Sprunginnovation*
Decitabin (O)	AML	Gering ^B	C	–	Analogpräparat*
Ivacaftor (O)	Zystische Fibrose (Mukoviszidose)	Gering ^{B,9} Beträchtlich ^{B,10}	A	–	Sprunginnovation*
Nomegestrol-acetat + Estradiol	Orale Kontrazeption	Keine Nutzenbewertung, da es sich um ein nicht generell erstattungsfähiges Arzneimittel handelt	C	Variante	Analogpräparat*
Nomegestrol-acetat + Estradiol	Hormontherapie bei postmeno-pausalen Frauen	Keine Nutzenbewertung, da es sich um ein nicht generell erstattungsfähiges Arzneimittel handelt	C	Variante	keine Bewertung
Pasireotid (O)	Morbus Cushing	Gering ^{B,11}	A	–	Sprunginnovation*
Perampanel	Epilepsie	Nicht belegt	A/C	Variante	Schrittinnovation*
Pixantron	Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphome	Nicht belegt ¹²	C	–	Analogpräparat*
Rilpivirin	HIV	Gering ^B	C	–	Analogpräparat*
Ruxolitinib (O)	Splenomegalie oder Symptome bei Myelofibrose	Gering ^B	A	–	Sprunginnovation*
Tegafur + Gimeracil + Oteracil	Magenkarzinom	Nicht belegt	B	–	keine Bewertung
Vandetanib	Schilddrüsen-karzinom	Gering ^{A,13}	A	–	Schrittinnovation*
Vemurafenib	Melanom	Beträchtlich ^H	A	Mittel der Wahl	Sprunginnovation*

Tabelle 4: Übersicht der neuen Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen des Jahres 2012 und deren Bewertungen in Standardwerken

NBW = Nutzenbewertung, a-t = arznei-telegramm, AKB = Arzneimittelkursbuch, PZ = Pharmazeutische Zeitung, *) Vorläufige Bewertung, Abkürzungen bei AMNOG-NBW: B = Beleg für Zusatznutzen mit dem Ausmaß..., H = Hinweis auf Zusatznutzen mit dem Ausmaß..., A = Anhaltspunkt für Zusatznutzen mit dem Ausmaß.... 1) Bei Patienten ab Therapiestufe II sowie bei Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen. 2) Zur Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration. 3) Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib. 4) Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin. 5) Nach einer autologen Stammzelltransplantation bzw. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation/Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt bzw. zur Behandlung rezidivierter/refraktärer systemischer anaplastischer großzelliger Lymphome. 6) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist. 7) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist. 8) Sowohl als Monotherapie wie auch als Add-on-Kombinationstherapie für alle aufgeführten Indikationsgebiete. 9) Bei Kindern zwischen 6 bis 11 Jahre. 10) Bei Jugendlichen (ab 12 Jahre) und Erwachsenen. 11) Bei erwachsenen Patienten mit Morbus Cushing, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen ein chirurgischer Eingriff fehlgeschlagen ist. 12) Bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren. 13) Gegenüber Best Supportive Care.

Rang	Wirkstoff (Handelsname)	Techniker Krankenkasse			GKV gesamt	
		Umsatz 2013 [in Tsd. €]	Umsatz- änder. zum Vorjahr	Verordnete Packg. 2013 [in Tsd.]	Umsatz 2013 [in Tsd. €]	Absatz 2013 [in Tsd.]
1	Ruxolitinib (Jakavi® (O))	6.202,0	+351%	1,6	57.301,2	14,8
2	Vemurafenib (Zelboraf®)	5.131,3	+65%	1,8	44.743,6	15,5
3	Aflibercept (Eylea®)	3.195,2	-*	2,9	15.840,2	13,9
4	Ivacaftor (Kalydeco® (O))	1.887,3	+363%	0,1	30.171,9	1,2
5	Axitinib (Inlyta®)	1.841,2	+1.125%	0,4	19.760,2	4,6
6	Crizotinib (Xalkori®)	1.353,4	+1.140%	0,2	9.372,3	1,3
7	Dapagliflozin (Forxiga®)	1.352,0	+15.878%	7,9	16.763,2	99,7
8	Aclidiniumbromid (Bretaris® Genuair®, Eklira® Genuair®)	1.231,2	+4.456%	11,3	19.359,2	180,5
9	Decitabin (Dacogen® (O))	1.214,6	+1.737%	0,6	9.774,7	5,0
10	Brentuximabvedotin (Adcetris® (O))	1.184,5	+1.167%	0,2	6.239,6	1,3
11	Perampanel (Fycompa®)	1.027,5	+785%	2,9	10.423,7	26,9
12	Vandetanib (Caprelsa®)	607,4	+43%	0,1	3.451,6	0,7
13	Pasireotid (Signifor® (O))	436,6	+82%	0,2	2.187,3	0,9
14	Azilsartanmedoxomil (Edarbi®)	357,9	+37%	4,0	4.352,2	48,2
15	Nomegestrolacetat + Estradiol (Zoely®)	198,2	+136%	5,9	1.486,8	44,2
16	Pixantron (Pixuvri®)	156,9	-*	0,2	605,6	0,6
17	Rilpivirin (Edurant®)	67,4	+37%	0,1	556,2	1,2
18	Nomegestrolacetat + Estradiol (Naemis®)	21,8	-*	0,5	169,3	4,2
19	Tegafur, Gimeracil (Teysono®)	20,3	+1.199%	0,1	231,1	0,7
1-19	Gesamt	27.486,7	+ 317 %	41,0	252.789,9	465,4

Bezogen auf die neuen Arzneimittel aus dem Jahr 2012 ausgenommen Ceftarolinfosamil für den gesamten GKV-Markt; Zeitpunkt der Markteinführung im Vorjahr beeinflusst die prozentuale Änderung; Daten nach IMS Health (2013) *) keine Angabe ; „O“ = Orphan Drug

Tabelle 5: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2012 – nach Umsatz im Jahr 2013 (TK und gesamter Apothekenmarkt Deutschlands)

Rang	Wirkstoff	Techniker Krankenkasse			GKV gesamt	
		Ver- ordnete Packg. 2013 [in Tsd.]	Packg. Änderung zum Vorjahr	Umsatz 2013 [in Tsd. €]	Absatz 2013 [in Tsd.]	Umsatz 2013 [in Tsd. €]
1	Aclidiniumbromid (Bretaris® Genuair®, Eklira® Genuair®)	11,3	1.246%	1.231,2	180,5	19.359,2
2	Dapagliflozin (Forxiga®)	7,9	12.080%	1.352,0	99,7	16.763,2
3	Nomegestrolacetat + Estradiol (Zoely®)	5,9	133%	198,2	44,2	1.486,8
4	Azilsartanmedoxomil (Edarbi®)	4,0	24%	357,9	48,2	4.352,2
5	Aflibercept (Eylea®)	2,9	-*	3.195,2	13,9	15.840,2
6	Perampanel (Fycompa®)	2,9	542%	1.027,5	26,9	10.423,7
7	Vemurafenib (Zelboraf®)	1,8	65%	5.131,3	15,5	44.743,6
8	Ruxolitinib (Jakavi® (O))	1,6	381%	6.202,0	14,8	57.301,2
9	Decitabin (Dacogen® (O))	0,6	1.736%	1.214,6	5,0	9.774,7
10	Nomegestrolacetat + Estradiol (Naemis®)	0,5	-*	21,8	4,2	169,3
11	Axitinib (Inlyta®)	0,4	1.218%	1.841,2	4,6	19.760,2
12	Brentuximabvedotin (Adcetris® (O))	0,2	1.167%	1.184,5	1,3	6.239,6
13	Crizotinib (Xalkori®)	0,2	1.140%	1.353,4	1,3	9.372,3
14	Pasireotid (Signifor® (O))	0,2	82%	436,6	0,9	2.187,3
15	Pixantrone (Pixuvri®)	0,2	-*	156,9	0,6	605,6
16	Rilpivirin (Edurant®)	0,1	39%	67,4	1,2	556,2
17	Vandetanib (Caprelsa®)	0,1	47%	607,4	0,7	3.451,6
18	Ivacaftror (Kalydeco® (O))	0,1	363%	1.887,3	1,2	30.171,9
19	Tegafur + Gimeracil + Oteracil (Tefsuno®)	0,1	675%	20,3	0,7	231,1
1-19	Gesamt	41,0	358%	27.486,7	465,4	252.789,9

Bezogen auf die neuen Arzneimittel aus dem Jahr 2012 ausgenommen Ceftarolinfosamil für den gesamten GKV-Markt;
Zeitpunkt der Markteinführung im Vorjahr beeinflusst die prozentuale Änderung; Daten nach IMS Health (2013) *) keine
Angabe ; „O“ = Orphan Drug

Tabelle 6: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2012 – nach Anzahl verordneter Packungen im Jahr 2013 (TK und gesamter Apothekenmarkt Deutschlands)

Der Umsatz der neuen Arzneimittel des Jahres 2012 lag in der untersuchten Population der TK-Versicherten bei 27,5 Mio. Euro (gemessen für das Jahr 2013). Verglichen mit den neuen Arzneimitteln im Jahr 2011 handelt es sich dabei um verhältnismäßig geringe Kosten, trotz vergleichbarer Anzahl verordneter Packungen (n = 41,0 Tsd. vs. n = 49,2 Tsd. für das Jahr 2012) der neuen Arzneimittel, die seinerzeit einen Umsatz von 74,0 Mio. Euro generierten. Lag der durchschnittliche Preis pro Packung damals bei rund 1.504 Euro (Windt et al., 2014), so waren es nun durchschnittlich 670 Euro. Das umsatzstärkste Arzneimittel im Jahr 2013 ist das *Orphan Drug* Ruxolitinib, das unter anderem zur Therapie der seltenen Leukämie-Form Myelofibrose eingesetzt wird und 214 TK-Versicherten verordnet wurde (Tabelle 7). Der Tyrosinkinaseinhibitor Vemurafenib zur Therapie des BRAF-V600-positiven metastasierten Melanoms sowie Aflibercept als ein weiterer Hemmstoff des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors, unter anderem verordnet zur Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration, folgen auf Rang 2 bzw. 3 nach Umsatz bei den neuen Arzneimitteln (Tabelle 5). Das im Jahr 2013 am häufigsten verordnete neue Arzneimittel des Jahres 2012 war mit 11,3 Tsd. verschriebenen Packungen Aclidiniumbromid, als therapeutische Option bei der chronisch obstruktiven Lungenkrankheit. Auf Platz 2 nach Verordnungen rangiert das Antidiabetikum Dapagliflozin – trotz negativer Nutzenbewertung durch den G-BA im Juni 2013 (Tabelle 6).

Etwa 0,2 Prozent (n = 14.202) der TK-Versicherten erhielten im Jahr 2013 ein Arzneimittel, das im Laufe des Vorjahres in den Markt eingeführt wurde (Tabelle 7). Die neuen Arzneimittel aus dem Jahr 2011 bekamen nur halb so viele Versicherte verordnet (Windt et al., 2014). Auf Bundeslandebene zeigten sich hinsichtlich der Verordnungsprävalenz bei den Neueinführungen wie auch schon in den Jahren zuvor regionale Differenzen: Die Bundesländer mit einer höheren Häufigkeit von Verschreibungen neuer Arzneimittel bilden eine Achse vom Nordosten (Mecklenburg-Vorpommern) zum südlichen Westen (Saarland), während der Nordwesten die niedrigste Verordnungsprävalenz aufweist (Abbildung 2). Die dargestellten Zahlen geben die Verordnungsanteile der TK-Versicherten (je Tausend Versicherte) im Vergleich zu allen TK-Versicherten des jeweiligen Bundeslandes wieder. Die Gründe für solche Differenzen sind im Einzelnen nicht klar, aus früheren Untersuchungen sind insbesondere Ost-West-Unterschiede mit kostenintensiver Verordnung in den ehemals Neuen Bundesländern bekannt (Häussler et al., 2013).

Bei fünf Wirkstoffen lag die Verordnungsprävalenz bei über 10 je 100.000 Versicherte, und zwar beim COPD-Medikament Aclidiniumbromid, bei Aflibercept (u.a. zur Therapie der altersabhängigen Makuladegeneration), bei dem Antihypertonikum Azilsartanmedoxomil, bei dem oralen Antidiabetikum Dapagliflozin sowie bei der fixen Wirkstoffkombination Nomegestrolacetat plus Estradiol als orales Kontrazeptivum. Im August 2013 erhielt der Wirkstoff Aflibercept die Zulassungsweiterung für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses oder Zentralvenenverschlusses. Diese Zulassungserweiterung wirkte sich vermutlich auf den Umsatz bzw. die Verordnungsprävalenz aus.

Im Mittel waren TK-Versicherte mit der Verordnung eines neuen Arzneimittels 55,3 Jahre alt (Vorjahresinnovation: 56,7 Jahre) und bei einem Anteil von 52,2 Prozent eher weiblich, bedingt durch die beiden Hormonpräparate Zoely® und Naemis® (Nomegestrolacetat + Estradiol), die ausschließlich an Frauen verordnet wurden.

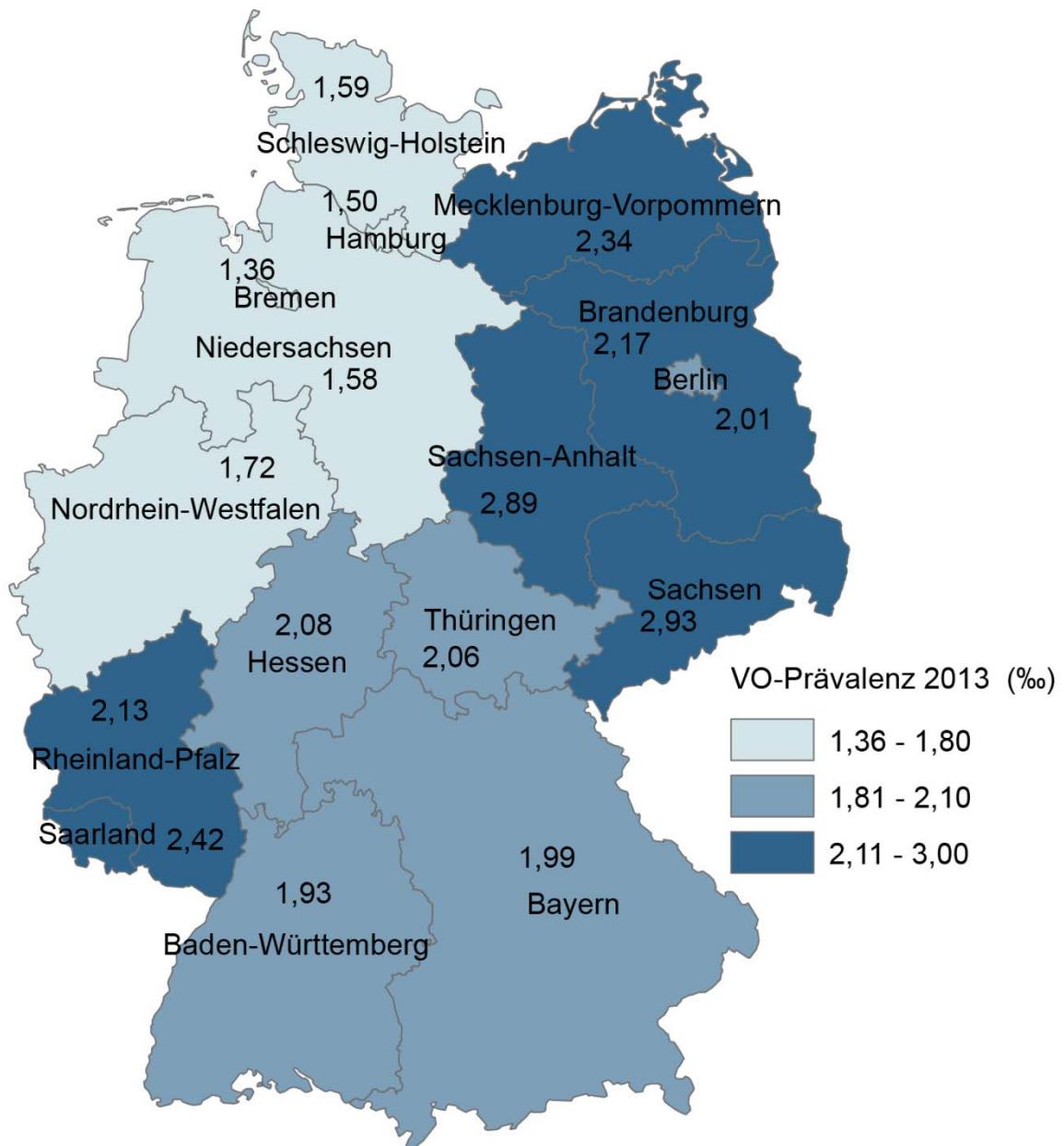


Abbildung 2: Verordnungsprävalenz der neuen Wirkstoffe in Promille nach Bundesländern (nur Verordnungen im Jahr 2013) bezogen auf die Versicherten der TK

Wirkstoff	Anz. Versicherte	Prävalenz je 100.000 Vers.	Alter Mittelwert	Anteil weiblich
Aclidiniumbromid	5.206	61,5	64,5	42,40%
Aflibercept	1.179	13,9	75,3	48,30%
Axitinib	84	1	67,4	15,50%
Azilsartanmedoxomil	1.245	14,7	62,1	41,60%
Brentuximabvedotin (O)	18	0,2	52,8	22,20%
Crizotinib	30	0,4	57,6	56,70%
Dapagliflozin	2.926	34,6	59,8	35,30%
Decitabin (O)	50	0,6	74,9	30,00%
Ivacaftor (O)	8	0,1	23,5	37,50%
Nomegestrolacetat + Estradiol (orale Kontrazeption)	2.423	28,6	18,7	99,90%
Nomegestrolacetat + Estradiol (Hormontherapie)	312	3,7	48,8	100,00%
Pasireotid (O)	17	0,2	50,9	76,50%
Perampanel	321	3,8	35,2	49,50%
Pixantron	9	0,1	63,4	44,40%
Rilpivirin	34	0,4	46,7	11,80%
Ruxolitinib (O)	214	2,5	66,7	36,00%
Tegafur + Gimeracil + Oteracil	19	0,2	62,8	47,40%
Vandetanib	16	0,2	57,2	18,80%
Vemurafenib	120	1,4	58,6	45,00%
Gesamt	14.231*	168	55,3	52,20%

*) Doppelzählung von Versicherten mit Verordnung in 2013 (Einfachzählung: n= 14.202 in 2013)

Tabelle 7: Anzahl, Alter und Geschlecht der Versicherten mit mindestens einer Verordnung der neuen Wirkstoffe (Daten aus dem Jahr 2013)

4 Wirkstoffporträts mit Versorgungsanalysen

Daniela Boeschen, Dörte Fuchs, Judith Günther

4.1 Aclidiniumbromid

Handelsname: Bretaris® Genuair®, Eklira® Genuair® u.a.	Hersteller: Berlin-Chemie/Menarini u.a.
Indikation: COPD	Markteinführung: Oktober 2012
ATC-Code: R03BB05	DDD: 0,644 mg
Darreichungsform: Pulver zur Inhalation	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 158

Bewertung

Aclidiniumbromid ist neben Tiotropiumbromid ein weiterer Vertreter der langwirkenden Muscarin-Rezeptorantagonisten und als Pulverinhalat zugelassen zur symptomatischen bronchodilatatorischen Dauertherapie der COPD. Als Monotherapeutikum wie auch als fixe Kombination mit Formoterol wird der Wirkstoff sowohl von Berlin-Chemie/Menarini als Monopräparat Bretaris® Genuair® und Fixkombination Brimica® Genuair® als auch von AstraZeneca als Monopräparat Eklira® Genuair® und Fixkombination Duaklir® Genuair® vertrieben. Da die einmal tägliche Dosierung keine klinisch relevante Wirkung zeigte, muss Aclidiniumbromid – im Gegensatz zu dem chemisch ähnlichen Tiotropiumbromid – zweimal täglich inhaliert werden.

Primärer Endpunkt der zulassungsrelevanten ATTAIN-Studie war die Änderung der morgens vor der Anwendung gemessenen FEV1 nach 24 Wochen gegenüber dem Ausgangswert. Die Differenz von 128 ml (2 x täglich 400 µg Aclidiniumbromid vs. Placebo) wurde als signifikant eingestuft. Dieses Ergebnis wurde von einer weiteren Studie (ACCORD) bestätigt. Hier verringerte Aclidiniumbromid außerdem frühmorgendliche Symptome der Kurzatmigkeit in der ersten Stunde nach dem Aufstehen. Auch waren nächtliche Symptome wie Dyspnoe, Husten, Auswurf oder Keuchen signifikant seltener. Mittlerweile liegen klinische Studien vor, die die Wirkung von Aclidiniumbromid auf die Lungenfunktion im Vergleich zu Placebo und Tiotropiumbromid geprüft haben. Im Direktvergleich mit Tiotropiumbromid (18 µg einmal täglich) waren die bronchodilatatorischen Effekte der beiden Wirkstoffe ähnlich gut. Die nächtliche Lungenfunktion konnte unter Aclidiniumbromid nur numerisch verbessert werden. Studien mit einer größeren Patientenzahl sowie längerer Dauer werden benötigt, um diesen Effekt gegebenenfalls auch statistisch zu erhärten.

Häufigste Nebenwirkungen unter Aclidiniumbromid sind – neben den typischen anticholinergen Nebenwirkungen wie trockener Mund, verschwommenes Sehen und Harnverhalten – Kopfschmerzen, Nasopharyngitis und Durchfälle. Patienten mit akuten oder schweren Herzerkrankungen, wie beispielsweise instabile Angina pectoris oder Myokardinfarkt in der Anamnese, wird geraten, Aclidiniumbromid nur mit Vorsicht anzuwenden, da keine Erfahrungen für dieses Patientenkollektiv vorliegen und der anticholinerge Wirkmechanismus negative Auswirkungen auf diese Erkrankungen haben kann.

Im Vergleich zu anderen inhalativen Bronchodilatatoren konstatierte der G-BA in seinem Beschluss vom 21.03.2013 für den Wirkstoff Aclidiniumbromid **keinen Zusatznutzen** gegenüber langwirkenden β-2-Sympathomimetika oder dem langwirkenden Anticholinergikum Tiotropiumbromid. In seinem Dossier legte der pU keine belastbaren Ergebnisse vor. So fehlten für den direkten Vergleich Studien

mit einer ausreichenden Studiendauer, der indirekte Vergleich ließ hingegen keine valide Bewertung des Zusatznutzens aufgrund mangelhafter Qualität zu.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten	
	Weiterer langwirkender Muscarin-Rezeptorantagonist zur bronchodilatatorischen Dauertherapie der COPD		Nach derzeitiger Studienlage kein Zusatznutzen gegenüber bereits bestehenden Therapien ersichtlich
			
			

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
C	Variante ohne besonderen Stellenwert

Versorgungsanalyse

Die Verordnungszahlen des langwirkenden Muscarin-Rezeptorantagonisten Aclidiniumbromid (Bretaris® Genuair®, Eklira® Genuair®) stiegen bei der TK nach der Markteinführung konstant an und erreichten im Oktober 2013 mit ca. 1.300 Packungen ihren Höhepunkt (Abbildung 3). Das veränderte Verordnungsverhalten hinsichtlich der Packungsgrößen lässt sich mit einer Änderung der Normgrößen zum 01.07.2013 erklären. Der Erkrankung COPD entsprechend waren es Versicherte zwischen 50 und 80 Jahren, die dieses Atemwegsmedikament erhielten. Zum größten Teil handelte es sich dabei um Männer (Abbildung 4). Das Umsatzmaximum pro Monat lag bei ca. 140.000 Euro (Abbildung 5).

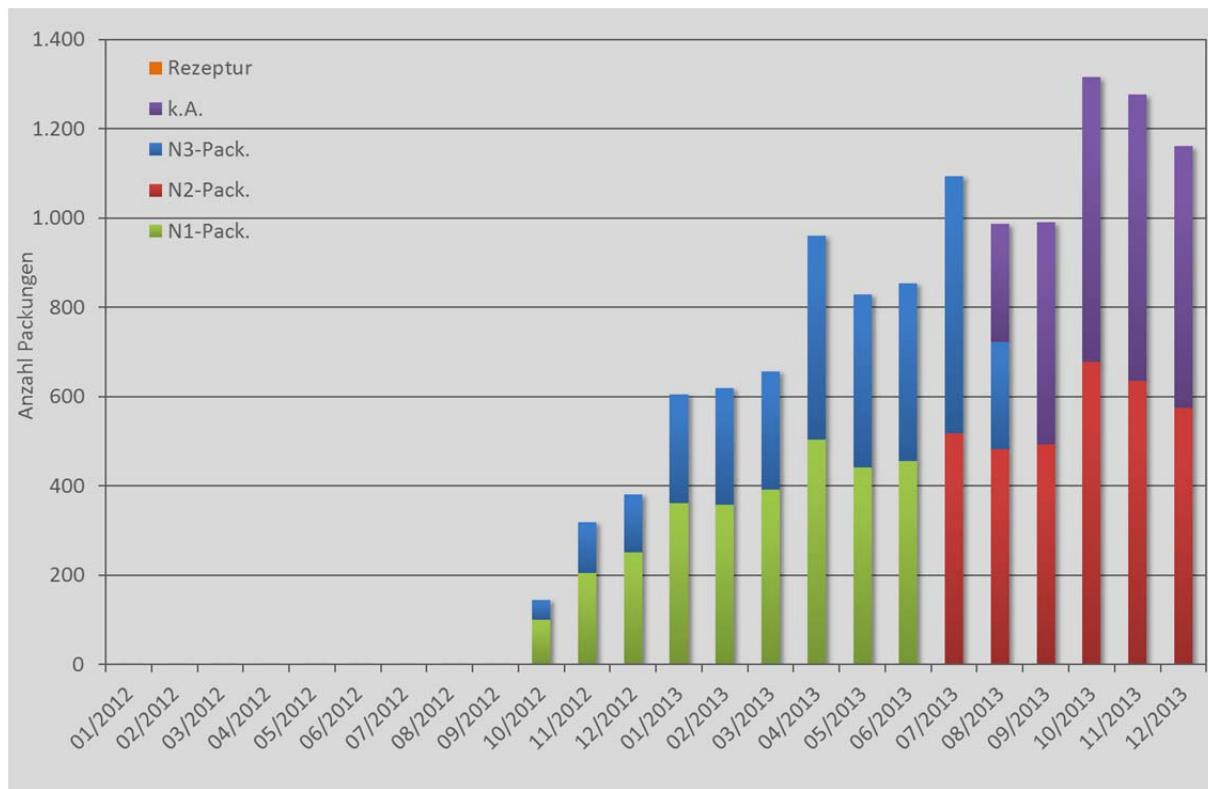


Abbildung 3: Anzahl verordneter Packungen Aclidiniumbromid je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)

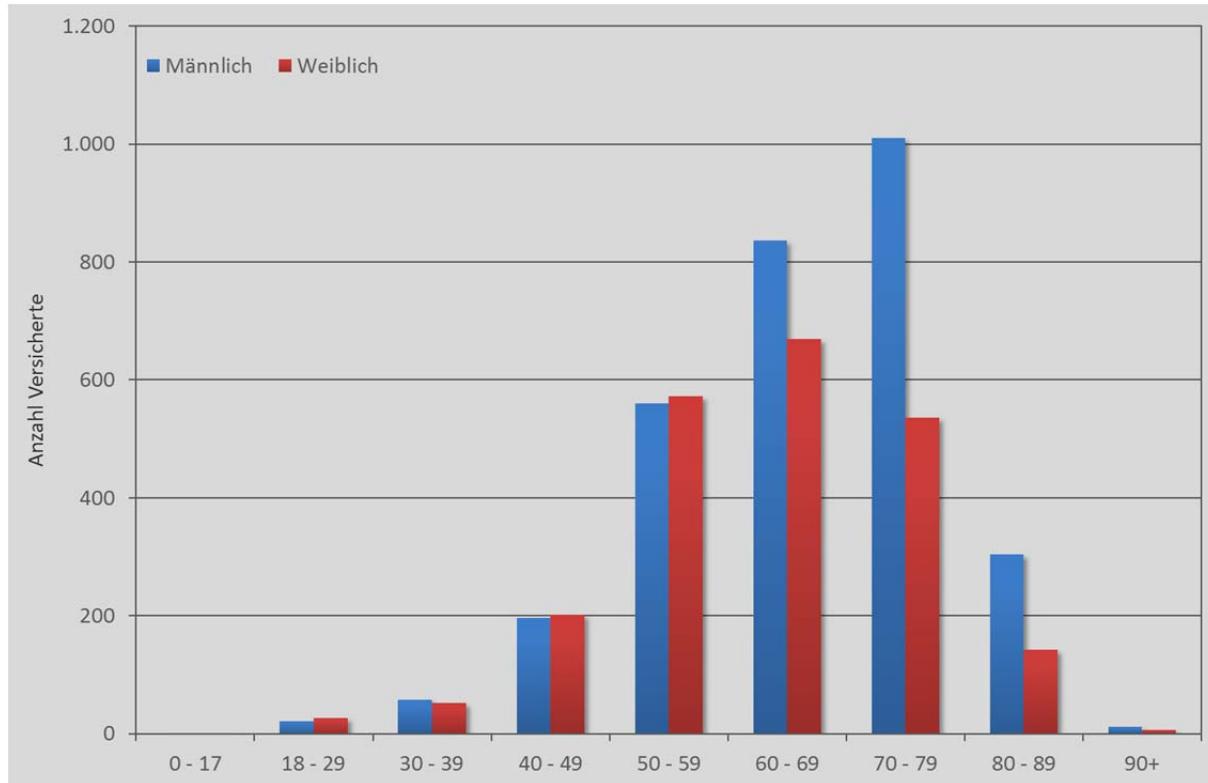


Abbildung 4: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Aclidiniumbromid nach Alter und Geschlecht (2013)

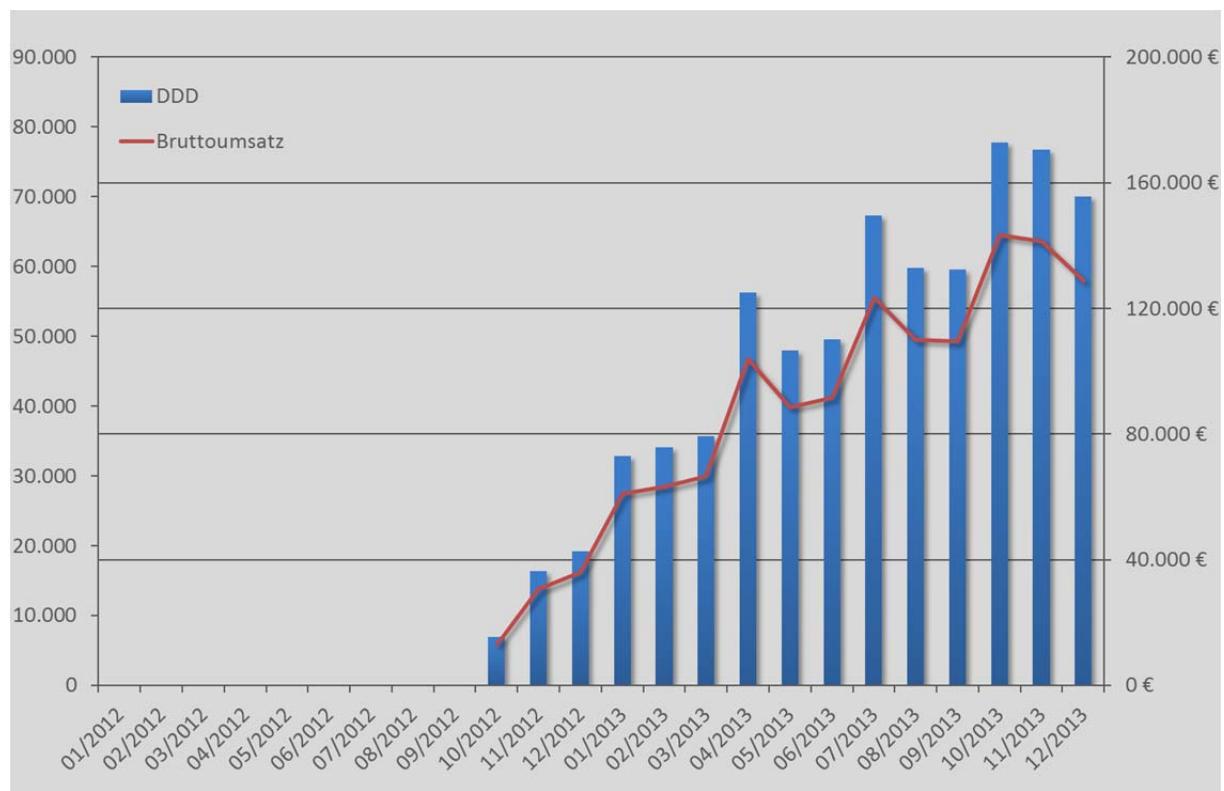


Abbildung 5: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Aclidiniumbromid nach Monaten (2012-2013)

4.2 Aflibercept

Handelsname: Eylea®
Indikation: AMD, Makulaödem
ATC-Code: S01LA05
Darreichungsform: Injektionslösung

Hersteller: Bayer
Markteinführung: Dezember 2012
DDD: 0,018 DE

Hintergrundinformationen: siehe Seite 163

Bewertung

Mit Aflibercept ist ein weiterer Hemmstoff des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) in der Ophthalmologie verfügbar und nach seiner Markteinführung mittlerweile zugelassen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersbedingten Makuladegeneration, für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses bzw. infolge eines Zentralvenenverschlusses sowie zur Therapie einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems. Aflibercept wird als intravitreale Injektion angewendet, das Behandlungsintervall richtet sich nach der jeweiligen Erkrankung.

Aufgrund der Indikationserweiterungen kurz nach Markteinführung von Aflibercept liegen mittlerweile mehrere kontrollierte klinische Studien für verschiedene Indikationsgebiete vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit des neuen VEGF-Hemmmer untersuchten.

Zulassungsrelevant für die Indikation der AMD waren zwei aktiv kontrollierte klinische Phase-III-Studien (VIEW 1 und VIEW 2). Primärer Endpunkt war die Nicht-Unterlegenheit des Aflibercept-Regimes im Vergleich zu Ranibizumab gemessen am Anteil der Patienten mit erhalten Sehschärfe (weniger als 15 EDTRS-Buchstaben, *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Lesetafel*, im Vergleich zum Ausgangswert). Sowohl in VIEW 1 als auch in VIEW 2 entsprachen alle drei Dosierungsregime von Aflibercept klinisch der Wirksamkeit von Ranibizumab (95,1-96,3 Prozent vs. 94,4 Prozent). Aus den Zulassungsstudien geht allerdings nicht eindeutig hervor, welches das günstigere Therapieschema von Aflibercept für Patienten darstellt. Die Gabe des Wirkstoffes nur alle zwei Monate hat letztendlich den Vorteil der selteneren Injektion. Auch wurde Ranibizumab in den beiden Studien nicht gemäß seiner Zulassung – nämlich bedarfsadaptiert – eingesetzt. Die zweimonatliche Gabe von Aflibercept ist zwar genauso wirksam wie die monatliche Gabe von Ranibizumab, dennoch besteht die Möglichkeit einer kürzeren Therapiedauer durch Anwendung des letztgenannten VEGF-Hemmmer. Der vermeintliche Vorteil Aflibercepts gegenüber Ranibizumab kann somit nicht als therapeutisch relevanter Vorteil angebracht werden, da Ranibizumab aufgrund der Festlegungen im Studienprotokoll häufiger als im klinischen Alltag und laut Zulassung üblich injiziert wurde.

Wirksamkeit und Sicherheit von Aflibercept zur Therapie eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralverschlusses wurden in zwei doppelblinden kontrollierten Studien aufgezeigt. Primärer Endpunkt in der COPERNICUS-Studie war der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen. Sekundäre Endpunkte waren Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Ein vergleichbares Studiendesign wies auch die GALILEO-Studie auf, die die Ergebnisse der COPERNICUS-Studie bestätigte. Zwar erwies sich die Verbesserung der Sehschärfe in beiden Studien als signifikant im Vergleich zur Scheinmedikation, aber auch in diesen Studien wurde Aflibercept nicht zulassungsgemäß eingesetzt.

Im Gegensatz zur Anwendung laut Fachinformation sahen die Behandlungsregime der ersten Behandlungsphase der beiden Studien sechs intravitreale Injektionen mit der jeweiligen Studienmedikation bis einschließlich Woche 20 als fest eingeplant vor. In dieser Studienphase wurde eine Weiterbehandlung nicht vom Therapieverlauf des individuellen Patienten abhängig gemacht. Ergebnisse von *Post-hoc*-Analysen zeigten jedoch, dass sowohl in Einzel- als auch in gepoolten Analysen zu den beiden Zulassungsstudien die Therapieantwort (*Response*) bereits um den dritten Monat herum ein Plateau erreicht.

Bei den für die Zulassung zur Behandlung der Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems entscheidenden Studien VISTA und VIVID handelt es sich um einen *Head-to-Head*-Vergleich zwischen Aflibercept oder einer Laserfotokoagulation. Primärer Endpunkt der Studien war die Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe nach einem Jahr (52 Wochen). In beiden Studien erwies sich die intravitreale Injektion mit Aflibercept (beide Dosisregime) nach 52 Wochen als überlegen bei den Wirksamkeitsendpunkten gegenüber der Lasertherapie. Bei den 135 Teilnehmern in der VIVID-Studie, die je eine Aflibercept-Injektion alle acht Wochen nach einer initialen Behandlung mit fünf monatlichen Dosen erhalten hatten, wurde nach einem Jahr ein durchschnittlicher Gewinn von 10,7 Buchstaben beobachtet. Die 132 Patienten in der Vergleichsgruppe mit Lasertherapie hatten dagegen lediglich eine durchschnittliche Veränderung bei der bestkorrigierten Sehschärfe von 1,2 Buchstaben erreicht. Auch konnte ungefähr ein Drittel der Patienten in der VIVID-Studie unter der Therapie mit Aflibercept 2 mg alle zwei Monate einen Gewinn von 15 Buchstaben verbuchen. Dagegen waren es unter der Laser-Behandlung nur 9,1 Prozent der Patienten. In der VISTA-Studie erzielten die Patienten mit allen drei Therapieregimen (Aflibercept bzw. Laserkoagulation) vergleichbare Ergebnisse wie in der VIVID-Studie.

Schwerwiegende Nebenwirkungen, die mit dem Injektionsverfahren in Zusammenhang standen, traten nach Angabe des pU bei weniger als 1 von 2.200 IVT-Injektionen auf. Zu diesen zählten Erblindung, Endophthalmitis, Netzhautablösung, traumatischer Katarakt, Glaskörperblutung, Glaskörperabhebung und erhöhter Augeninnendruck. Arterielle thromboembolische Ereignisse sind ebenfalls Nebenwirkungen, die eventuell mit der systemischen VEGF-Hemmung in Verbindung stehen, wodurch das theoretische Risiko arterieller thromboembolischer Ereignisse nach IVT-Injektion von VEGF-Hemmern besteht. Da es sich bei Aflibercept um ein rekombinantes Fusionsprotein aus extrazellulären Anteilen der VEGF-Rezeptoren und dem Fc-Fragment von humanem IgG1 handelt, besitzt das Arzneimittel auch immunogene Eigenschaften. Schmerzen, Photophobie oder Rötung können als klinische Anzeichen einer Überempfindlichkeit auftreten.

In seiner frühen Nutzenbewertung konstatierte der G-BA für die Indikationen „Altersabhängige Makuladegeneration“ sowie „Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems“ **keinen Zusatznutzen** von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab. Auch in Bezug auf die Anwendung von Aflibercept bei Erwachsenen zur Behandlung einer „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV)“ urteilte der G-BA in seinem zweiten Beschluss für diesen Wirkstoff, dass ein **Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dexamethason (intravitreales Implantat) oder Ranibizumab **nicht belegt** sei.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	Weiterer VEGF-Inhibitor		Keine Verbesserung hinsichtlich bestehender Therapien		
					Im Median zwar günstiger als bestehende Therapie, bei Fortbestehen eines stabilen Verlaufsbefundes nach drei Injektionen allerdings teurer als Ranibizumab

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
B (AMD)	Variante ohne besonderen Stellenwert (AMD)

Versorgungsanalyse

Die Verordnungszahlen vom VEGF-Inhibitor Aflibercept (Eylea®) stiegen nach der Markteinführung Ende 2012 im Oktober des darauffolgenden Jahres exponentiell an – vermutlich infolge der Zulassungserweiterung auf die Indikation „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses oder Zentralvenenverschluss“ am 26. August 2013 (Abbildung 6). Den Indikationsgebieten entsprechend waren die Versicherten mit mindestens einer Verordnung zum größten Teil Erwachsene zwischen 70 und 80 Jahren (Abbildung 7). Aflibercept erreichte sein Umsatzmaximum im Dezember 2013, dieser lag bei ca. 850.000 Euro (Abbildung 8).

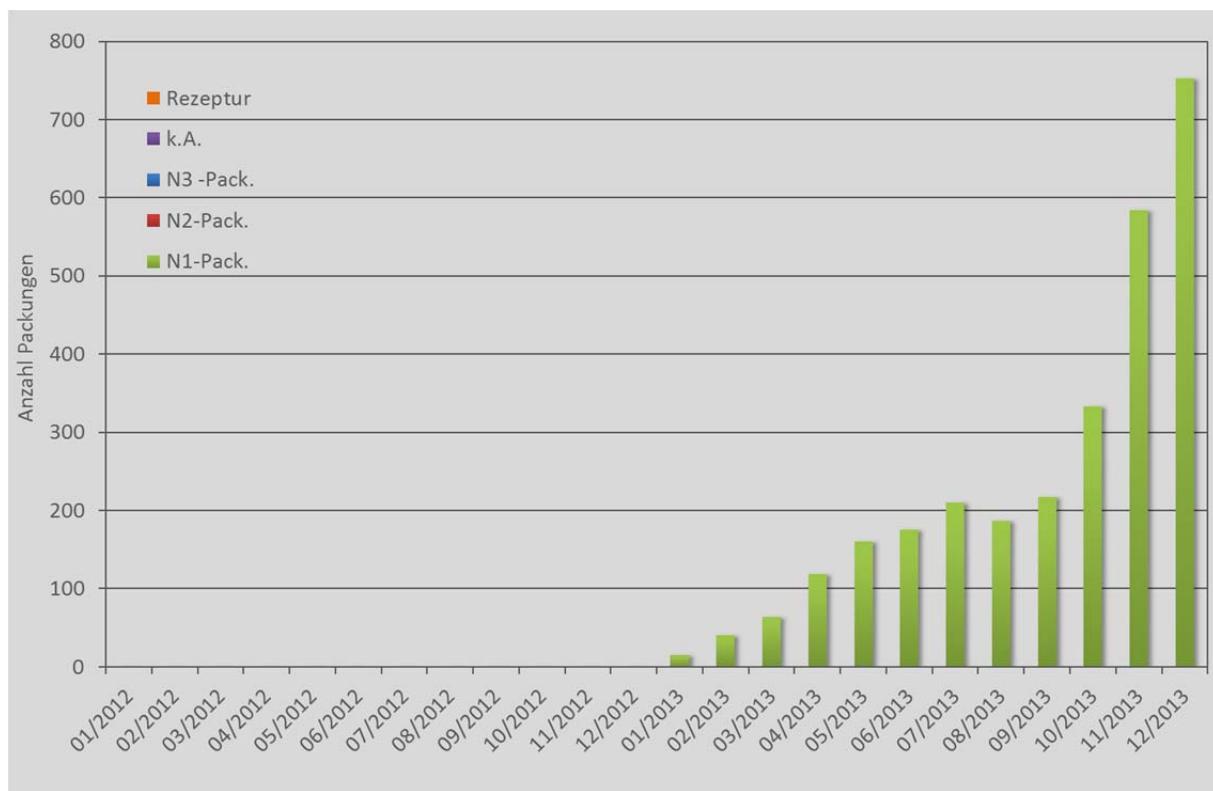


Abbildung 6: Anzahl verordneter Packungen Aflibercept je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)

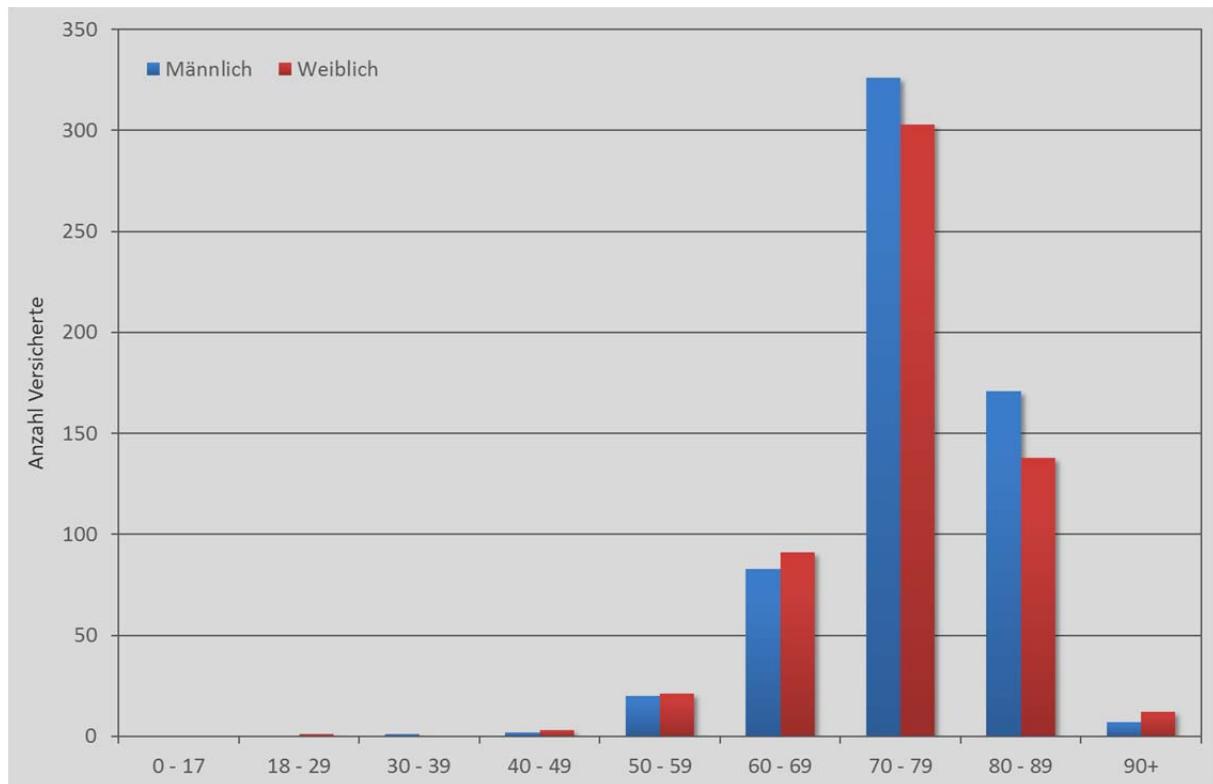


Abbildung 7: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Aflibercept nach Alter und Geschlecht (2013)

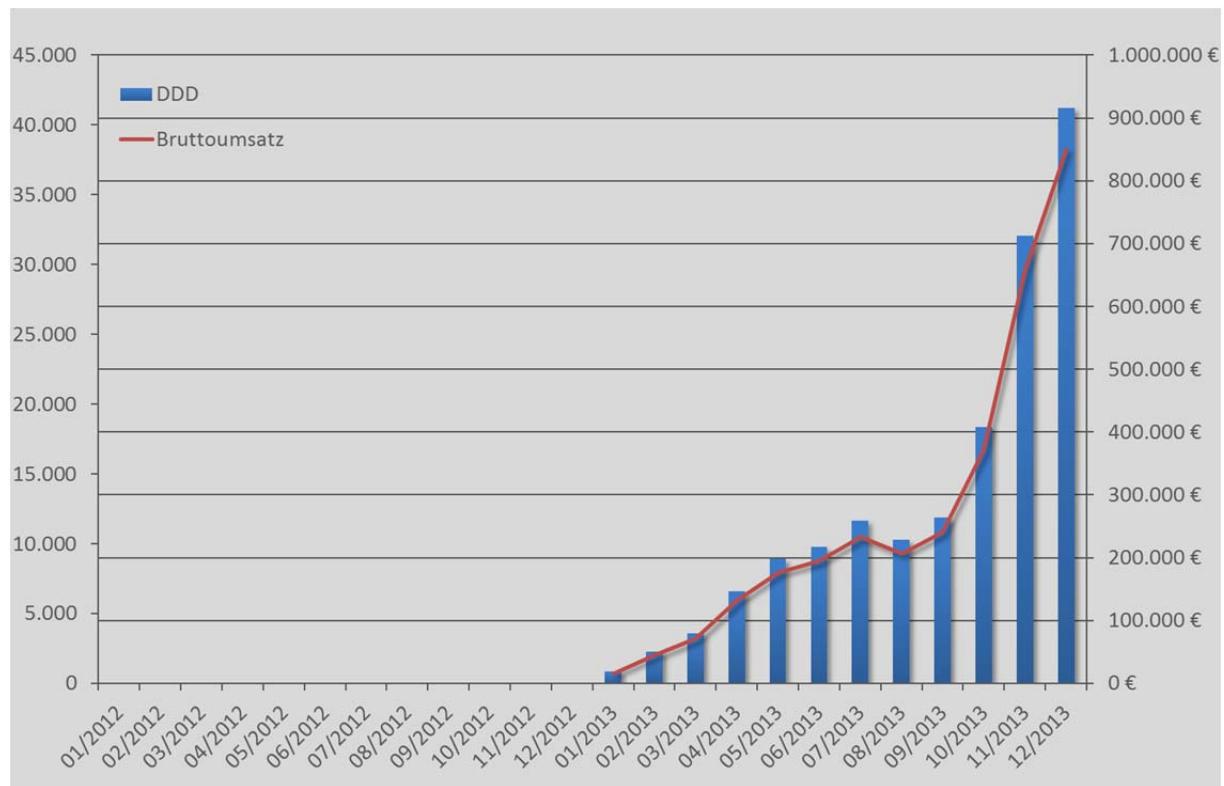


Abbildung 8: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Aflibercept nach Monaten (2012-2013)

4.3 Axitinib

Handelsname: Inlyta®
Indikation: Nierenzellkarzinom
ATC-Code: L01XE17
Darreichungsform: Filmtablette

Hersteller: Pfizer
Markteinführung: Oktober 2012
DDD: 10 mg

Hintergrundinformationen: siehe Seite 172

Bewertung

Axitinib ist der vierte Vertreter der Tyrosinkinaseinhibitoren zur Zweitlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Der Wirkstoff wird oral eingenommen.

Primärer Endpunkt der Zulassungsstudie (AXIS 1032) war das progressionsfreie Überleben, welches in der Gesamtpopulation um zwei Monate (Median) im Vergleich zu Sorafenib signifikant verlängert werden konnte, wobei dieser Wert in den Subgruppen je nach Vorbehandlung unterschiedlich ausfiel.

Bei vier Prozent der mit Axitinib und bei acht Prozent der mit Sorafenib behandelten Patienten wurde die Therapie wegen toxischer Nebenwirkungen abgebrochen. Die häufigsten Nebenwirkungen von Axitinib waren Diarrhoe, Hypertonie und Fatigue, die von Sorafenib Diarrhoe, PPE (Hand-Fuß-Syndrom) und Aloperie. In der Schweiz warnte Pfizer in Abstimmung mit der dortigen Gesundheitsbehörde vor weiteren Risiken: Im Zusammenhang mit der Gabe des selektiven Tyrosinkinaseinhibitors seien kardiopulmonale Ereignisse, in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang, aufgetreten – unabhängig von einer Herzerkrankung in der Vorgesichte.

Die Nutzenbewertung des G-BA erfolgte separat für zwei Gruppen von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Für Patienten nach Versagen einer vorausgegangenen Therapie mit einem Zytokin sieht der G-BA einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Axitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib. In der Gruppe mit vorausgegangener Behandlung mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib sieht er hingegen einen **Zusatznutzen gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus als nicht belegt** an, da direkte Vergleichsstudien nicht vorliegen. Der Beschluss ist zunächst auf vier Jahre (bis März 2017) befristet. Grund dafür ist, dass der Zusatznutzen von Axitinib für erwachsene Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin begrenzt ist und nur unzureichend Daten vorliegen für Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom und für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne (Fern-)Metastasen. Da Zytokine bereits heute nur noch selten als Erstlinien-Therapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom eingesetzt werden, kann auch in Zukunft mit einer weiteren Abnahme ihrer therapeutischen Relevanz in der Erstlinienbehandlung gerechnet werden.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	Weiterer Tyrosinkinase-inhibitor zur Zweitlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms				
			Nach Vorbehandlung möglicherweise besser verträglich als Standardtherapie, kein Vorteil im Gesamtüberleben. In Einzelfällen schwere Nebenwirkungen möglich		
					Günstiger als Vergleichstherapien

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
C	Keine Bewertung

Versorgungsanalyse

Die Verordnungszahlen des Tyrosinkinaseinhibitors Axitinib (Inlyta®) erreichten neun Monate nach seiner Markteinführung ihr Maximum (55 Packungen) und sanken schließlich im Dezember 2013 auf ein Niveau von etwa 40 Packungen pro Monat (Abbildung 9). Das hatte auf die Umsatzzahlen allerdings keinen erheblichen Einfluss (Abbildung 11). Die 84 Versicherten mit Verordnungen im Jahr 2013 waren mit knapp 90 Prozent männliche Erwachsene zwischen 50 und 80 Jahren (Abbildung 10).

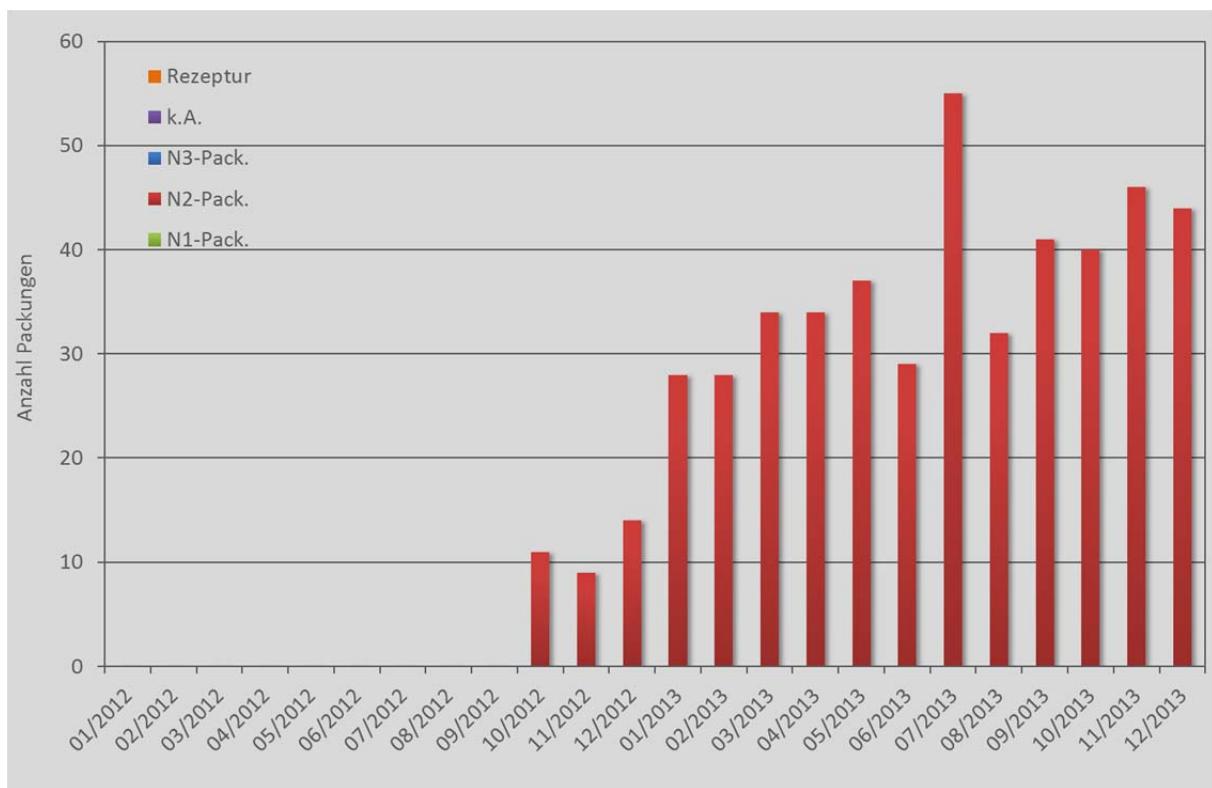


Abbildung 9: Anzahl verordneter Packungen Axitinib je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)

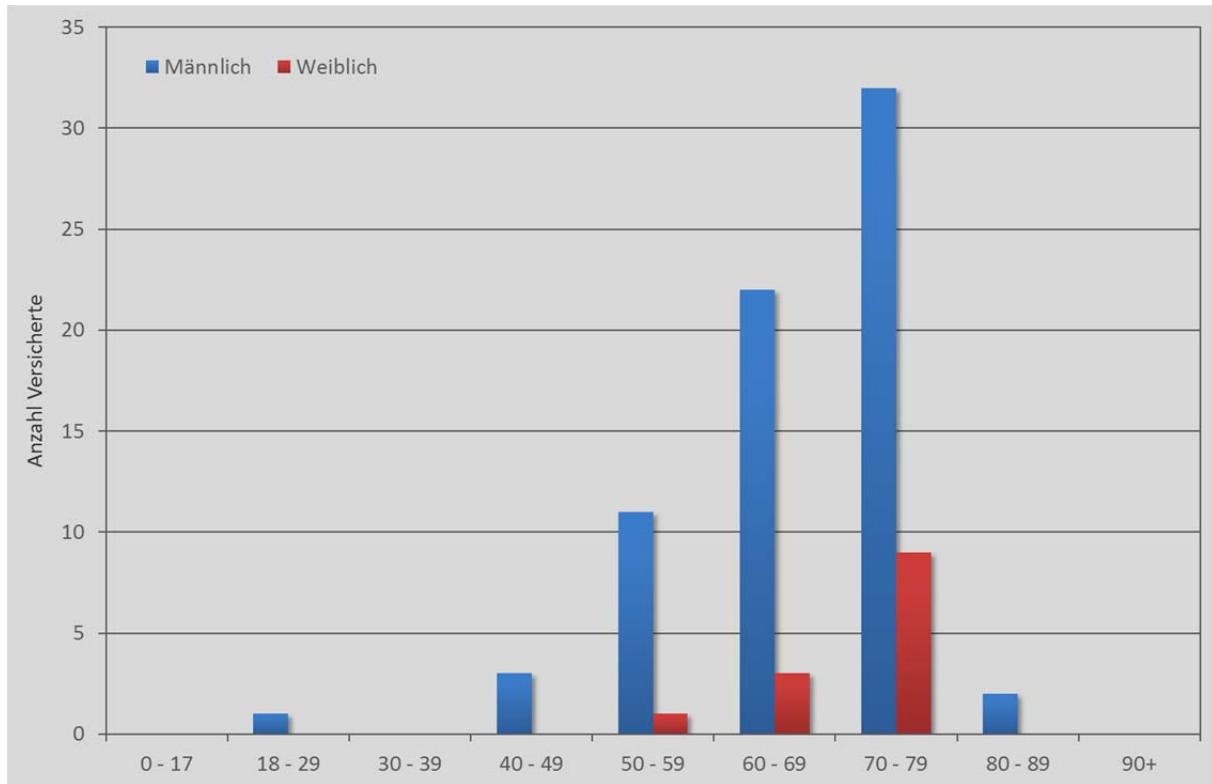


Abbildung 10: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Axitinib nach Alter und Geschlecht (2013)

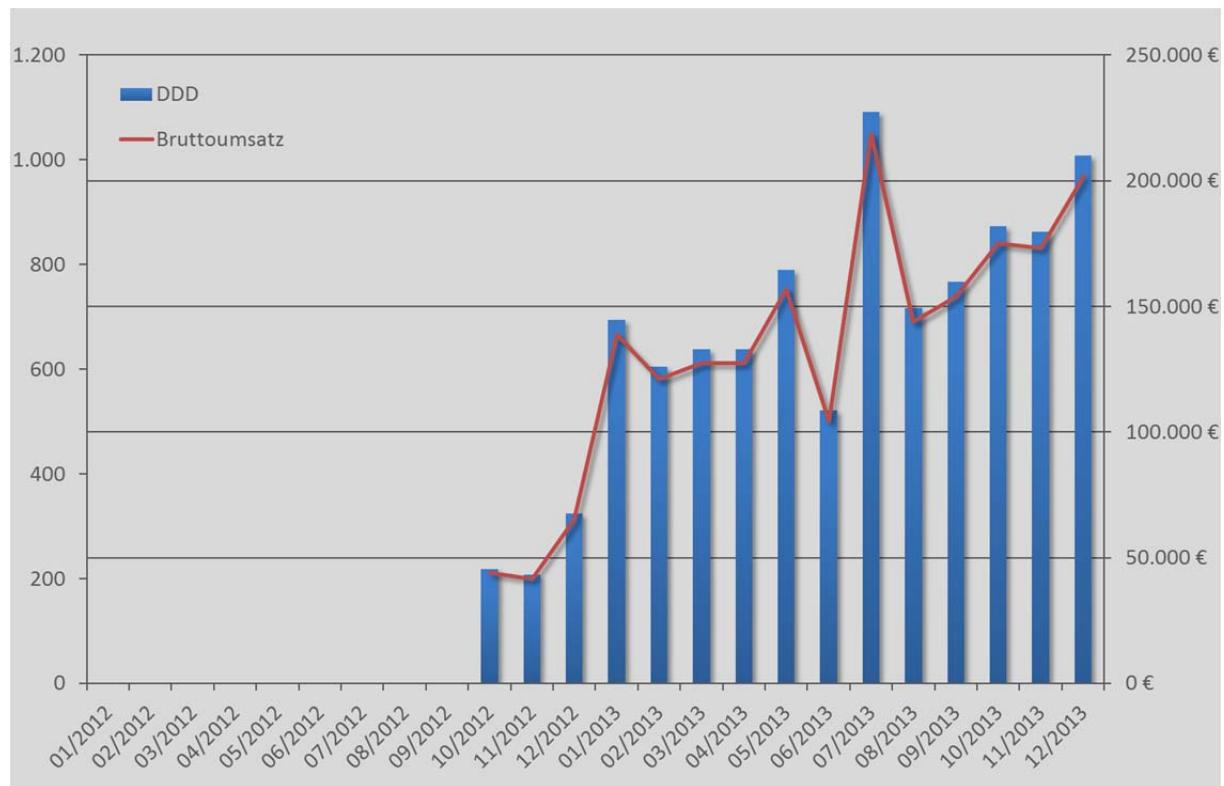


Abbildung 11: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Axitinib nach Monaten (2012-2013)

4.4 Azilsartanmedoxomil

Handelsname: Edarbi®
Indikation: Essentielle Hypertonie
ATC-Code: C09CA09
Darreichungsform: Tablette

Hersteller: Takeda
Markteinführung: Januar 2012
DDD: 40 mg

Hintergrundinformationen: siehe Seite 176

Bewertung

Azilsartanmedoxomil ist der nunmehr achte in Deutschland zugelassene Vertreter aus der Gruppe der Angiotensin-II-Antagonisten. Das Mittel kann zur Behandlung Erwachsener mit essentieller Hypertonie eingesetzt werden. Der Wirkstoff steht dem Markt in fester Zubereitungsform zum Einnehmen (Tablette) zur Verfügung.

Azilsartanmedoxomil ist ein Prodrug, das durch hepatische und enterale Esterasen im menschlichen Organismus erst in den aktiven Metaboliten Azilsartan überführt werden muss. Der Wirkstoff wurde in verschiedenen randomisiert kontrollierten Studien an Patienten mit essentieller Hypertonie untersucht. Vergleichsbehandlungen waren Placebo und aktive Kontrollen wie Candesartan, Olmesartan und Valsartan. Primärer Endpunkt war in allen Fällen die Senkung des (je nach Studienfrage systolischen oder diastolischen) Blutdrucks. In den klinischen Studien konnte eine etwas stärkere blutdrucksenkende Wirkung im Vergleich zu den anderen Sartanen wie auch im Vergleich zu ACE-Hemmern (Ramipril) gezeigt werden. Anhand patientenrelevanter Endpunkte wie kardiovaskuläre Sterblichkeit, Herzinfarkt und Schlaganfall sind für Azilsartanmedoxomil gegenüber diesen Komparatoren aber weder Äquivalenz bzw. Nicht-Unter- noch Überlegenheit gezeigt.

Als unerwünschte Wirkung trat in den kontrollierten Untersuchungen am häufigsten Schwindel auf. Auch Kopfschmerzen und Änderungen der Lipidspiegel wurden verzeichnet. Gesamtinzidenz unerwünschter Wirkungen und Ausprägung waren innerhalb klinischer Studien aber mit denen der Kontroll-Gruppen – einschließlich der Placebo-Gruppe – vergleichbar. Auch wurde die Studienbehandlung in den Verum-Gruppen nicht häufiger als in der Placebo-Gruppe wegen unerwünschter Wirkungen vorzeitig beendet.

Trotz Aufforderung durch den G-BA hat der pU darauf verzichtet, die für eine frühe Nutzenbewertung erforderlichen Unterlagen in Form eines Nutzendossiers fristgerecht einzureichen. Die Verfahrensordnung der frühen Nutzenbewertung sieht in diesem Fall vor, dass der Zusatznutzen des entsprechenden Fertigarzneimittels als nicht belegt angesehen werden muss und das Mittel somit in die Festbetragsgruppe eingereiht wird. Als Begründung wird auch darauf hingewiesen, dass für Azilsartanmedoxomil gegenüber den verwandten Substanzen derselben Wirkstoffgruppe eine Überlegenheit anhand patientenrelevanter Endpunkte weder verlässlich signifikant noch klinisch relevant nachgewiesen wurde.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	Weitere blutdrucksenkende Therapieoption bei essentieller Hypertonie		Keine therapeutisch relevanten Vorteile. Es fehlen Studien zu patientenrelevanten Endpunkten		Teurer als die vom G-BA vorgegebene Vergleichstherapie, aber im Bereich der AT1-Blocker liegend

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
C	Variante ohne besonderen Stellenwert

Versorgungsanalyse

Insgesamt erhielten im Jahr 2013 1.245 erwachsene TK-Versicherte mindestens eine Verordnung des Angiotensin-Rezeptorantagonisten Azilsartanmedoxomil (Edarbi®), es handelt sich um mehrheitlich männliche Versicherte zwischen 50 und 80 Jahren (Abbildung 13). Ab dem Zeitpunkt der Markteinführung stiegen die Verordnungszahlen schnell an und pendelten ab Oktober 2012 zwischen 320 und 360 Packungen pro Monat (Ausreißer: Januar 2013 als verordnungsstärkster Monat mit knapp 450 Packungen, was mit dem Beginn eines neuen Quartals zusammenhängen kann) (Abbildung 12). Ähnlich verhielten sich die Monatszahlen bei den DDD und Bruttoumsätzen (Abbildung 14).

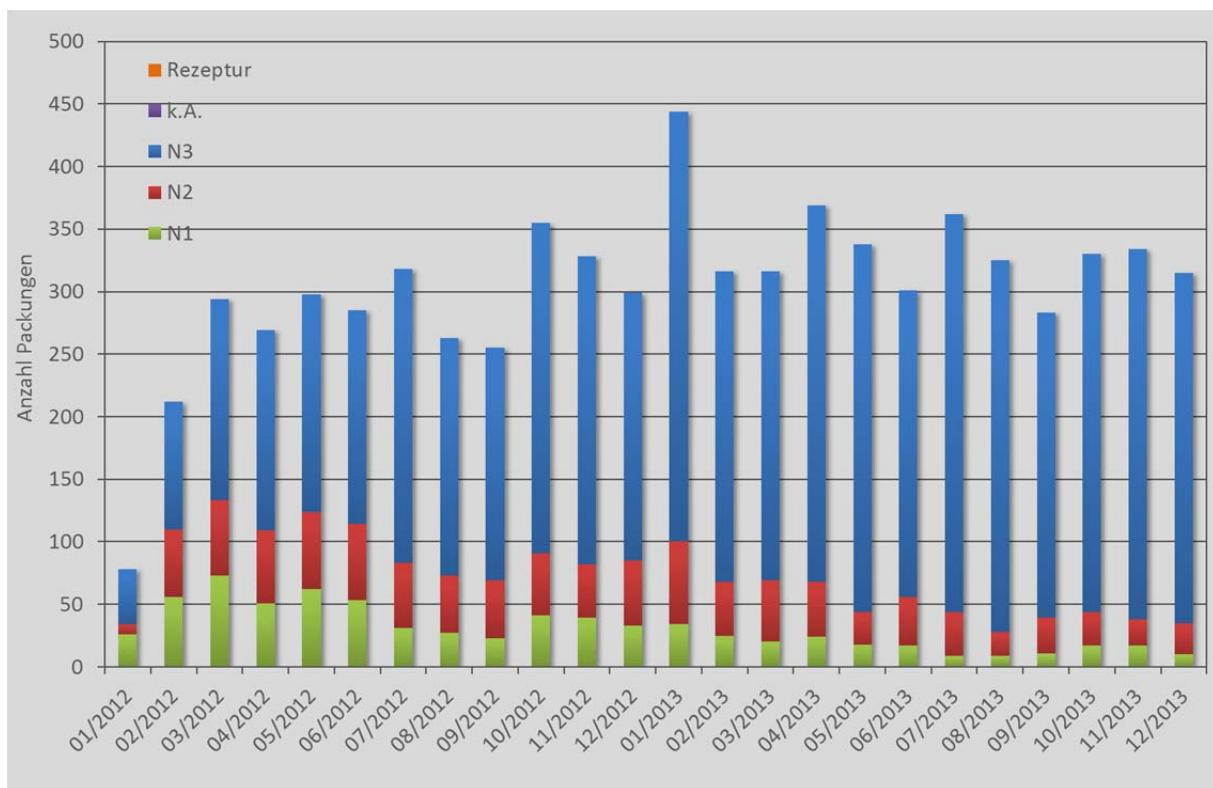


Abbildung 12: Anzahl verordneter Packungen Azilsartanmedoxomil je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)

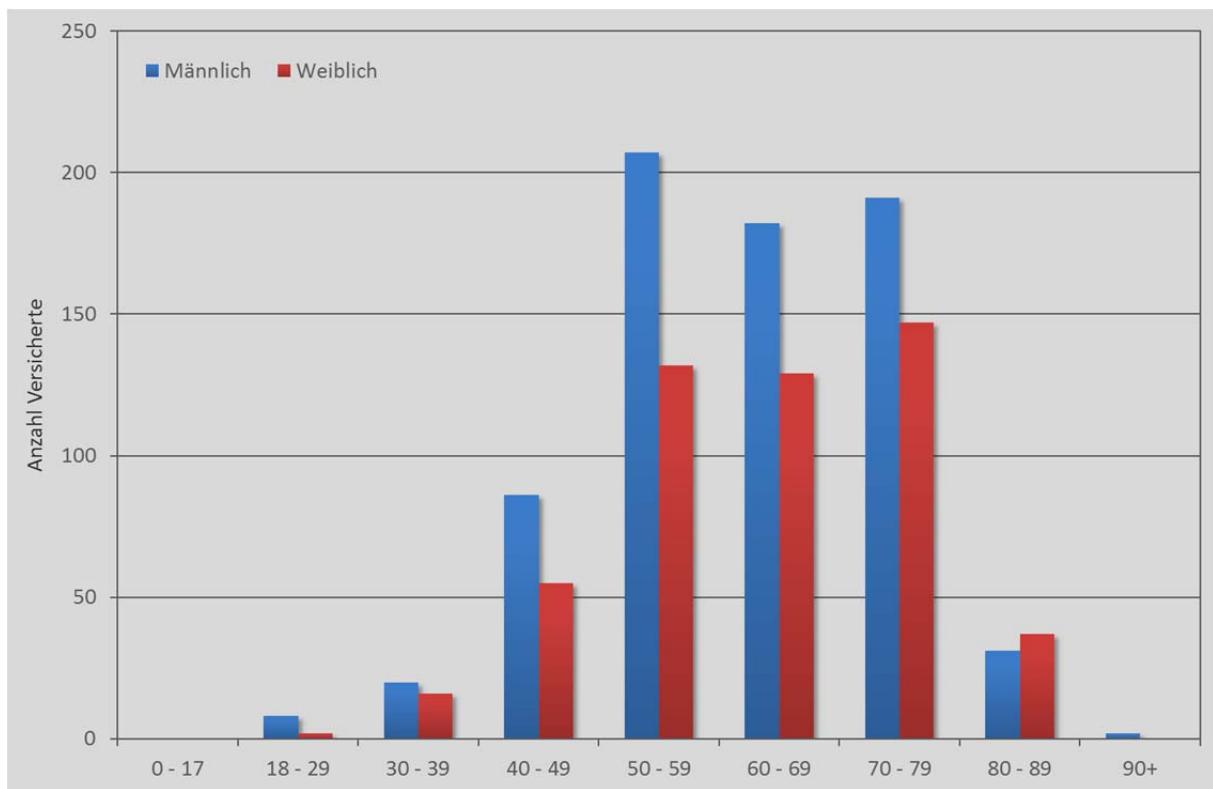


Abbildung 13: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Azilsartanmedoxomil nach Alter und Geschlecht (2013)

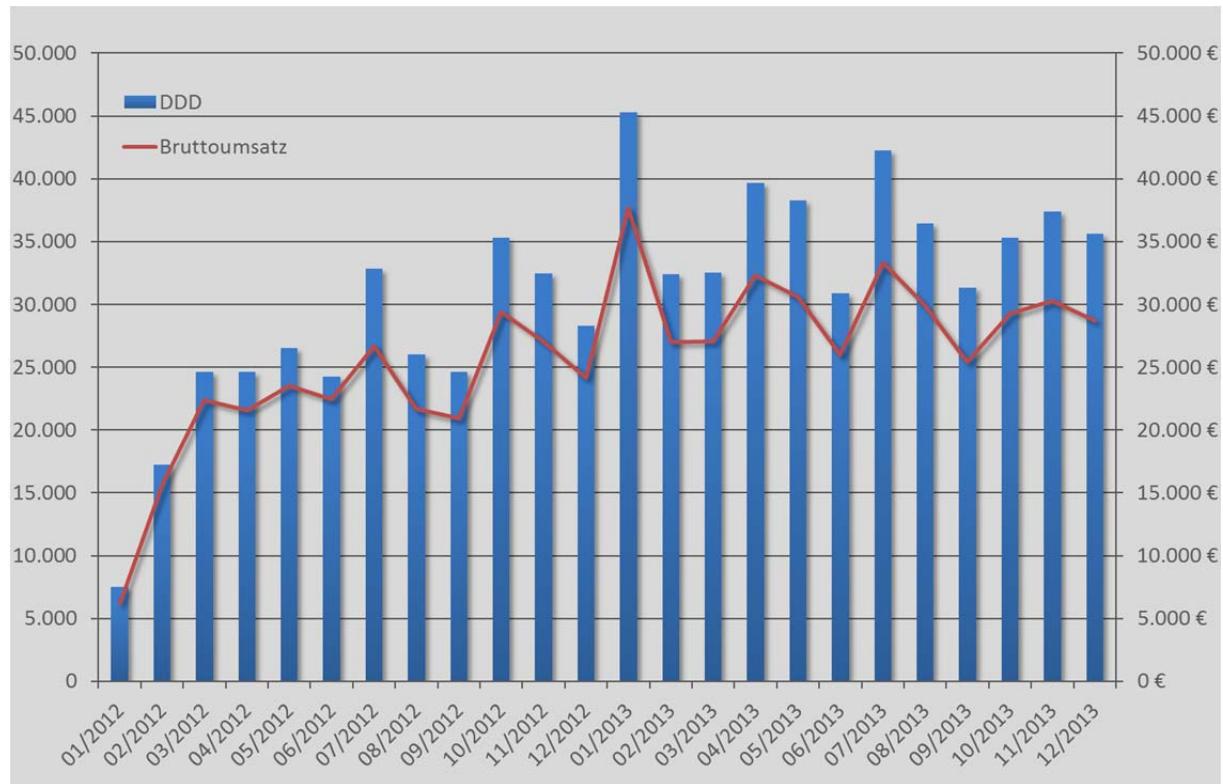


Abbildung 14: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Azilsartanmedoxomil nach Monaten (2012-2013)

4.5 Brentuximabvedotin

Handelsname: Adcetris®
Indikation: CD30+ Hodgkin-Lymphom u.a.
ATC-Code: L01XC12
Darreichungsform: Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Hersteller: Takeda
Markteinführung: Dezember 2012
DDD: 6 mg

Hintergrundinformationen: siehe Seite 179

Bewertung

Brentuximabvedotin ist ein Konjugat (sog. *Antibody-drug conjugate*, ADC) aus einem monoklonalen Antikörper und einem Zytostatikum (Monomethylauristatin E), das zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) und zur Therapie von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) als *Orphan Drug* zugelassen wurde. Bis dato gab es in Deutschland keine speziell für diese Indikationen zugelassenen Medikamente. So war bislang beispielsweise bei den meisten Patienten mit Hodgkin-Lymphom und Rezidiv nach der Initialtherapie eine erneute Polychemotherapie gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Blutstammzelltransplantation (ASCT) die Therapie der Wahl. Sowohl für Patienten, für die eine Hochdosis-Chemotherapie nicht geeignet ist, als auch für solche mit erneutem Rezidiv nach ASCT gibt es keine Standardtherapie.

Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximabvedotin als Monotherapie wurden im Wesentlichen in zwei Phase-II-Studien an Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL oder sALCL untersucht. In den beiden Studien führte der Wirkstoff bei 34 Prozent (HL) bzw. 59 Prozent (sALCL) der Patienten zu einer kompletten Remission.

Als häufigste Nebenwirkungen der Schwergrade 3 und 4 traten Neutropenie, Thrombozytopenie und periphere sensorische Neuropathie auf.

Brentuximabvedotin ist ein *Orphan Drug*, für das der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt gilt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird vom G-BA auf der Grundlage der Zulassung und der ihr zugrunde liegenden Studien bestimmt. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wird zur Bewertung nicht herangezogen. Die beiden Zulassungsstudien für Brentuximabvedotin sind offene, einarmige Phase-II-Studien, deren Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotential aufweisen. Gleiches gilt für die aggregierte Fallserie von ASCT-naiven Patienten. Aus diesem Grund bewertete der G-BA das **Ausmaß des Zusatznutzens** als **nicht quantifizierbar** und zwar bei allen drei Indikationen: 1) Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ HL nach ASCT oder 2) Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ HL nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt oder 3) Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem sALCL.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					Erstes zugelassenes Arzneimittel für diese Indikation. Ein Kostenvergleich ist somit nicht möglich
			Verbesserung des Gesamtüberlebens möglich, aber durch vorliegende Studiendaten nicht belegt. Schwerwiegende Nebenwirkungen möglich		
	Neues zielgerichtetes Therapieprinzip zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom				

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
A	Keine Bewertung

Versorgungsanalyse

Das *Orphan Drug* Brentuximabvedotin (Adcetris®) wurde im Jahr 2013 als Rezeptur abgerechnet. Dabei schwanken die Verordnungszahlen zwischen 10 und 30 Packungen (Abbildung 15). Von den TK-Versicherten erhielten 14 männliche Versicherte mindestens eine Verordnung im Vergleich zu vier weiblichen Versicherten (Abbildung 16). Im Jahr 2013 generierten die Verordnungen bei der TK einen monatlichen Umsatz zwischen 60.000 und 140.000 Euro (Abbildung 17).

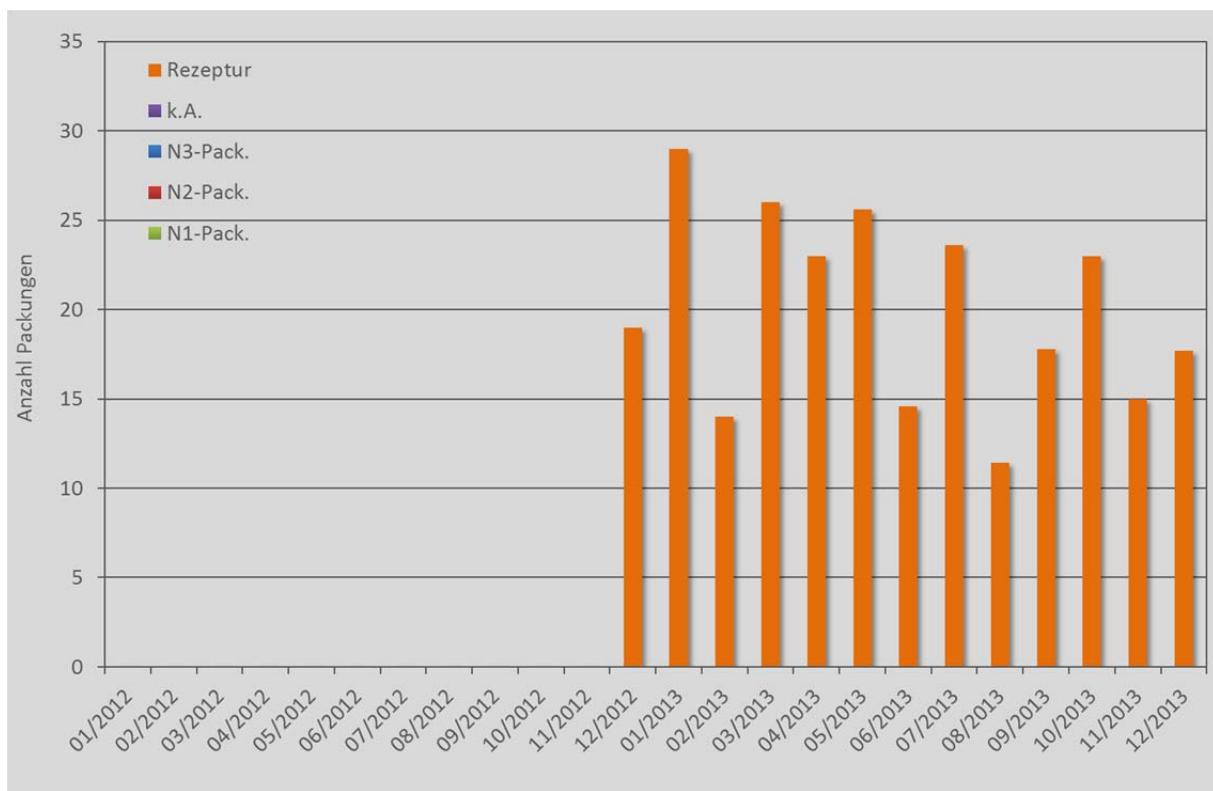


Abbildung 15: Anzahl verordneter Packungen Brentuximabvedotin je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)

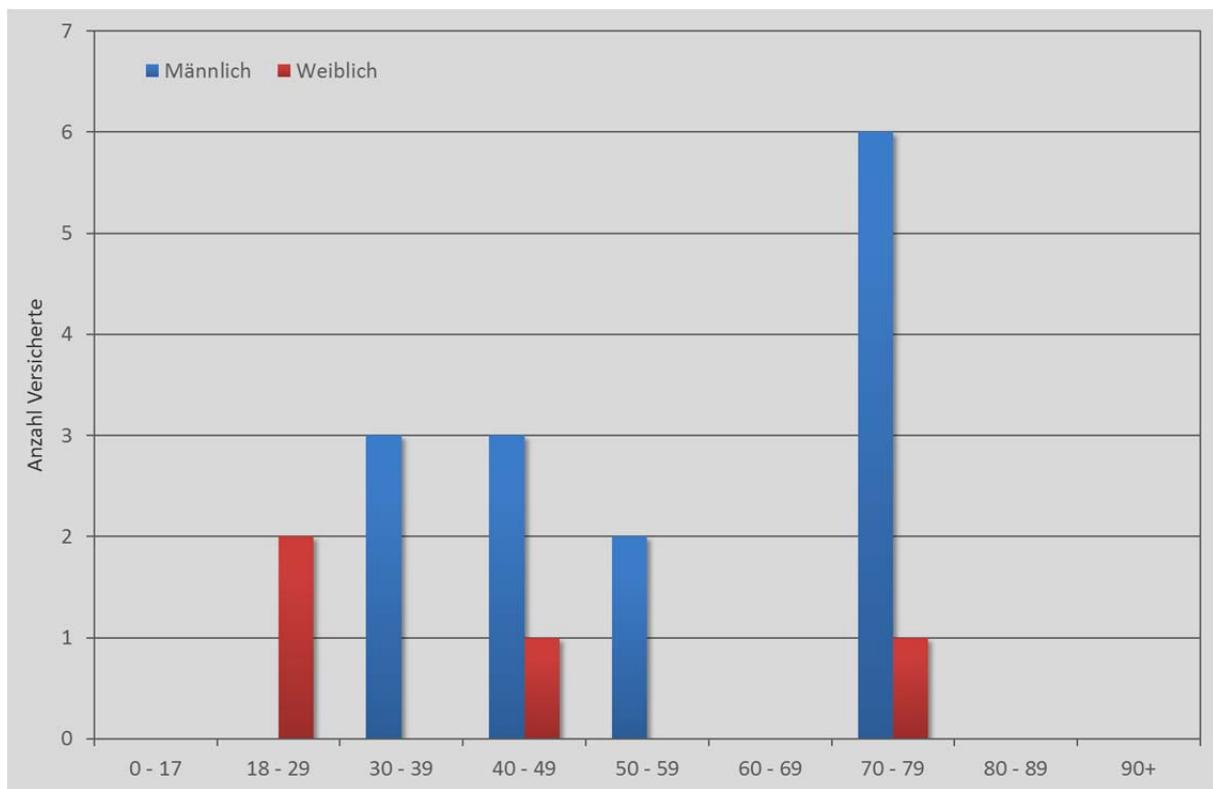


Abbildung 16: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Brentuximabvedotin nach Alter und Geschlecht (2013)

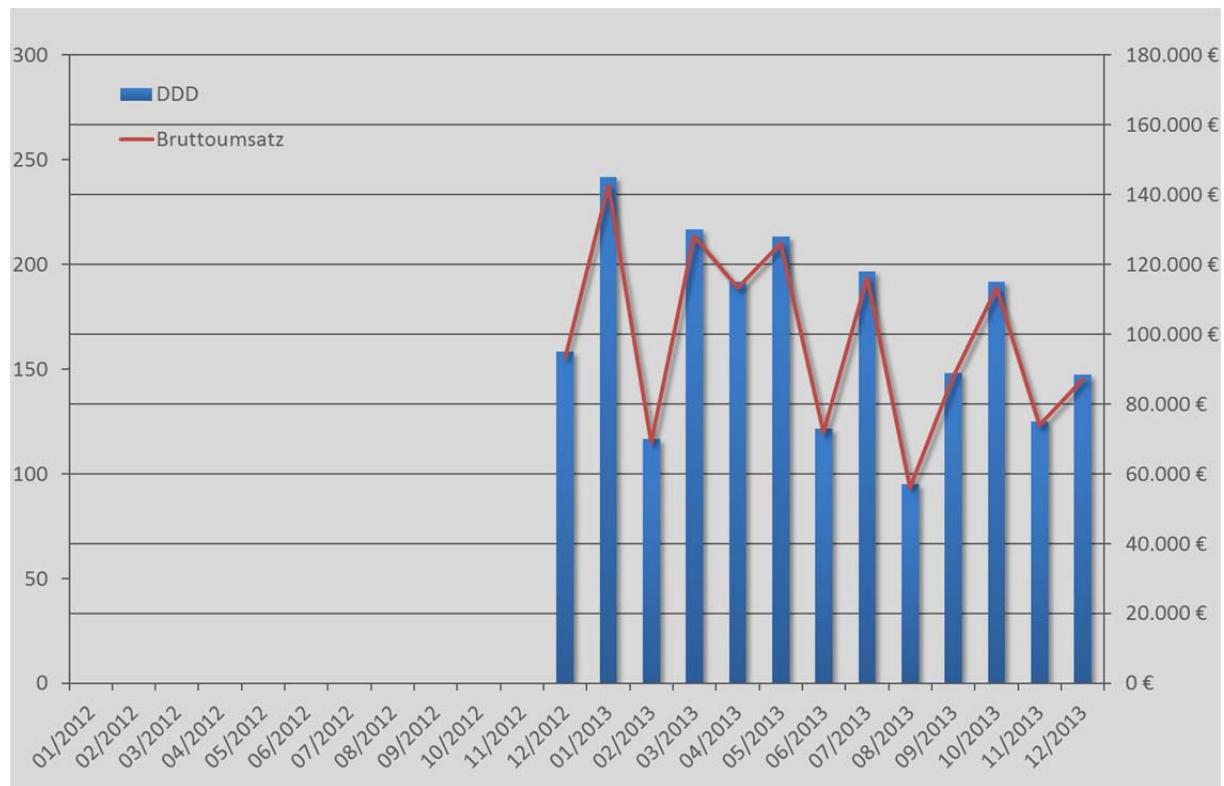


Abbildung 17: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Brentuximabvedotin nach Monaten (2012-2013)

4.6 Ceftarolinfosamil

Handelsname: Zinforo®	Hersteller: AstraZeneca
Indikation: Haut- und Weichgewebeinfektion, Pneumonie	Markteinführung: Oktober 2012
ATC-Code: J01DI02	DDD: 1,2 g
Darreichungsform: Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 183

Bewertung

Ceftarolinfosamil ist ein MRSA-wirksames Staphylococcen-Cephalosporin mit guter Wirksamkeit im grampositiven und mit geringerer Aktivität im gramnegativen Bereich. Das parenteral zu verabreichende Cephalosporin kann bei komplizierten Haut- und Weichgewebeinfektionen sowie bei ambulant erworbenen Pneumonien eingesetzt werden.

Ceftarolinfosamil wurde vor der Zulassung durch ein klinisches Studienprogramm bestehend aus vier Phase-III-Studien an Patienten mit komplizierten Haut- und Weichgewebeinfektionen sowie an Patienten mit ambulant erworbenen Pneumonien auf Wirksamkeit und Verträglichkeit geprüft. Gegenüber einer Kombinationstherapie aus Vancomycin plus Aztreonam (jeweils 1 g i.v. alle zwölf Stunden) war Ceftarolinfosamil (600 mg i.v. alle zwölf Stunden) bei Patienten mit komplizierten Haut- und Weichgewebeinfektionen sowohl im gesamten Studienkollektiv wie auch bei Patienten mit MRSA-Infektionen bzgl. klinischer Heilungsrate nicht unterlegen. Nach *Intention-to-treat*-Analyse kann nach einer Behandlungsdauer von fünf bis 14 Tagen bei dieser Indikation mit Heilungsraten von 85,9 Prozent unter Ceftarolinfosamil im Vergleich zu 85,5 Prozent unter Kontrollbehandlung gerechnet werden. Werden nur Patienten ausgewertet, für die vollständige Daten zur Endpunktterhebung vorhanden waren, liegen die Heilungsraten bei 91,6 Prozent vs. 92,7 Prozent. Bei MRSA-Patienten lagen die Heilungsraten bei 93,4 Prozent unter Ceftarolinfosamil vs. 94,3 Prozent unter Kontrollbehandlung.

Zwei Untersuchungen an Patienten mit ambulant erworberner Pneumonie wurden im Vergleich zu Ceftriaxon durchgeführt. Eingeschlossen waren Patienten mit ambulant erworberner Pneumonie, die deswegen ein Krankenhaus aufsuchten, aber nicht intensivmedizinisch versorgt werden mussten. In den Einzelstudien ergibt sich für Ceftarolinfosamil eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Ceftriaxon. In der zusammengefassten Datenanalyse werden im modifizierten ITT-Kollektiv unter Ceftarolinfosamil Heilungsraten von 82,6 Prozent vs. 76,6 Prozent unter Ceftriaxon gesehen. Die Ratendifferenz zwischen den Behandlungsgruppen lag bei sechs Prozent, allerdings mit einem breiten Konfidenzintervall (CI 95 Prozent: 1,4 Prozent bis 10,7 Prozent), und könnte mit einer besseren Wirksamkeit von Ceftarolinfosamil auf multiresistenten *Streptococcus pneumoniae* in Zusammenhang stehen. Ceftarolinfosamil ist gegen eine Vielzahl resistenter grampositiver Kokken einschließlich Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA), Methicillin-resistentem *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) und Penicillin-resistenter Pneumokokken sowie gegen viele Ampicillin-empfindliche Enterokokken (mit Ausnahme von Vancomycin-resistentem Enterokokkus faecium) wirksam. Außerdem zeigt es eine gute Wirksamkeit gegen *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* und *Moraxella catarrhalis*. Nicht wirksam ist Ceftarolinfosamil bei Infektionen mit Legionellen, *Mycoplasma*-Arten, *Proteus*-Subspezies und *Pseudomonas aeruginosa*. Aufgrund der unzureichenden Wirksamkeit im gramnegativen Bereich ist ein gezielter Einsatz von Ceftarolinfosamil nur bei Infektionen mit grampositiven Kokken zu empfehlen, da bereits Ceftarolinfosamil-resistente MRSA-Stämme isoliert werden konnten. Bei ungezieltem Einsatz des Mittels drohen aufgrund des

erhöhten Selektionsdrucks vermehrt Infektionen mit diesen Erregern. Da Ceftarolinfosamil eine gute MRSA-Wirksamkeit aufweist, werden für seinen Einsatz bei komplizierten Haut- und Weichgewebeinfektionen Vorteile gesehen. Sein Stellenwert bei der Behandlung ambulant erworbbener Pneumonien ist dagegen unklar. Es fehlen hinreichende Belege für die Effektivität von Ceftarolinfosamil bei Risikopatienten für MRSA-verursachte Pneumonien, da hierfür noch keine Studie vorgelegt wurde.

Das Verträglichkeitsprofil von Ceftarolinfosamil entspricht nach den derzeit vorliegenden Untersuchungsdaten dem der Wirkstoffgruppen. Am häufigsten treten gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Durchfall (ca. drei Prozent) auf, gefolgt von Kopfschmerzen und Hautreaktionen wie Juckreiz (ca. zwei Prozent).

Da das Mittel seine Anwendung vor allem im Krankenhaus findet, wurde wegen Geringfügigkeit der zu erwartenden Ausgaben der pU durch den G-BA von der Verpflichtung freigestellt, geeignete Unterlagen für eine frühe Nutzenbewertung vorzulegen.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
	Keine therapeutisch relevanten Vorteile gegenüber verfügbaren Therapieoptionen. Aufgrund guter Wirksamkeit im grampositiven Bereich (einschließlich MRSA) und lückenhafter Wirksamkeit im grammnegativen Bereich wird ein gezielter Einsatz empfohlen, um Resistenzentwicklungen zu vermeiden	 Der Wirkstoff wird nur an Krankenhausversorgenden Apotheken ausgeliefert. Aus diesem Grund erfolgt keine Kostenberechnung
	Zum Zeitpunkt der Zulassung erstes MRSA-wirksames Staphylococcus-Cephalosporin	

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
C	Keine Bewertung

Versorgungsanalyse

Der Wirkstoff wurde im untersuchten Zeitraum im ambulanten Bereich nicht für Versicherte der TK verordnet.

4.7 Crizotinib

Handelsname: Xalkori®
Indikation: Lungenkarzinom
ATC-Code: L01XE16
Darreichungsform: Hartkapsel

Hersteller: Pfizer
Markteinführung: November 2012
DDD: 0,5 g

Hintergrundinformationen: siehe Seite 187

Bewertung

Crizotinib ist ein oral einzunehmender Tyrosinkinaseinhibitor der Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK). Es handelt sich um ein neuartiges Wirkprinzip, mit dessen Hilfe eine Biomarker-stratifizierte Behandlung von Erwachsenen mit vorbehandeltem, ALK-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzeligem Bronchialkarzinom (NSCLC) möglich wird. Crizotinib hat aufgrund der hohen Ansprechraten in den Phase-I-Studien eine beschleunigte Zulassung mit Auflagen (*Conditional Marketing Authorization*) erhalten.

Der Zulassung von Crizotinib lagen die zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossenen Studien zugrunde. In der für die Zulassung relevanten Phase-I-Studie an ALK-positiven, rezidivierten und vorbehandelten Patienten lag die Ansprechraten bei 60 Prozent, das progressionsfreie Überleben betrug 9,2 Monate. Diese im Vergleich zur Zweitlinienbehandlung mit konventioneller Chemotherapie hohe Ansprechraten wurde in einer weiteren einarmigen Phase-II-Studie bestätigt und führte zur beschleunigten, bedingten Zulassung bei der FDA im August 2011. In die offene, kontrollierte, randomisierte Phase-III-Studie PROFILE 1007 wurden 318 Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC nach Vorbehandlung mit einer Platin-haltigen Chemotherapie eingeschlossen. Sie erhielten entweder zweimal täglich 250 mg Crizotinib oder eine Zweitlinien-Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel. Primärer Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben, welches im Crizotinib-Arm bei 7,7 Monaten und im Chemotherapie-Arm bei drei Monaten lag. Das objektive Ansprechen auf Crizotinib betrug 65,3 Prozent vs. 19,5 Prozent auf die Chemotherapie. Das Gesamtüberleben war in beiden Armen vergleichbar hoch, da nach einer Interimsanalyse ein *Crossover* möglich war und die meisten Patienten aus der Chemotherapie-Gruppe im Rezidiv Crizotinib erhielten.

In den bis dato vorliegenden Studien traten unter Behandlung mit Crizotinib Fälle von schwerer, lebensbedrohlicher oder tödlicher Pneumonitis auf. Crizotinib verlängert außerdem das QT-Intervall und kann Bradykardien auslösen, was bei einer Kombination mit anderen, Bradykardie-auslösenden Arzneimitteln (z.B. Verapamil, Diltiazem, Clonidin) beachtet werden sollte. Um die Therapiesicherheit nicht zu gefährden, sollte die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit starken CYP3A4-Inhibitoren bzw. -Induktoren und CYP3A4-Substraten mit enger therapeutischer Breite grundsätzlich vermieden werden. Gleiches gilt für Grapefruit oder Grapefruitsaft, der ebenfalls die Crizotinib-Plasmakonzentration erhöhen kann.

Für Patienten mit vorbehandeltem, fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist, sieht der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, bestehend aus Docetaxel oder Pemetrexed, aufgrund einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität und einer deutlichen Verringerung von Symptomen wie Atemnot, Schmerz und Husten. Für Patienten ohne Indikation für eine Chemotherapie ist aufgrund fehlender Daten ein **Zusatznutzen** gegenüber *Best Supportive Care nicht belegt*.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					Teurer als alternative Therapieoption (Docetaxel)
			Mögliche Lebensqualitätsverbesserung bei bestimmten Patienten		
	Erster Tyrosinkinaseinhibitor der anaplastischen Lymphomkinase, wodurch eine Biomarker-stratifizierte Lungenkrebsbehandlung ermöglicht wird				

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
B	Keine Bewertung

Versorgungsanalyse

Crizotinib (Xalkori®) wurde seit der Markteinführung in jedem Monat verordnet (Abbildung 18), eine Zunahme der monatlichen Verschreibungen und Bruttoumsätze bis Juli 2013 mit einem vorläufigen Maximum in diesem Monat (Abbildung 18, Abbildung 20) ist deutlich zu erkennen. Die Versicherten mit mindestens einer Verordnung waren zum größten Teil Frauen zwischen 40 und 70 Jahren (Abbildung 19). Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass Patienten mit ALK-positivem NSCLC insgesamt jünger sind als die anderen Subgruppen des NSCLC und mehr Nichtraucher oder „leichte“ Raucher aufweisen.

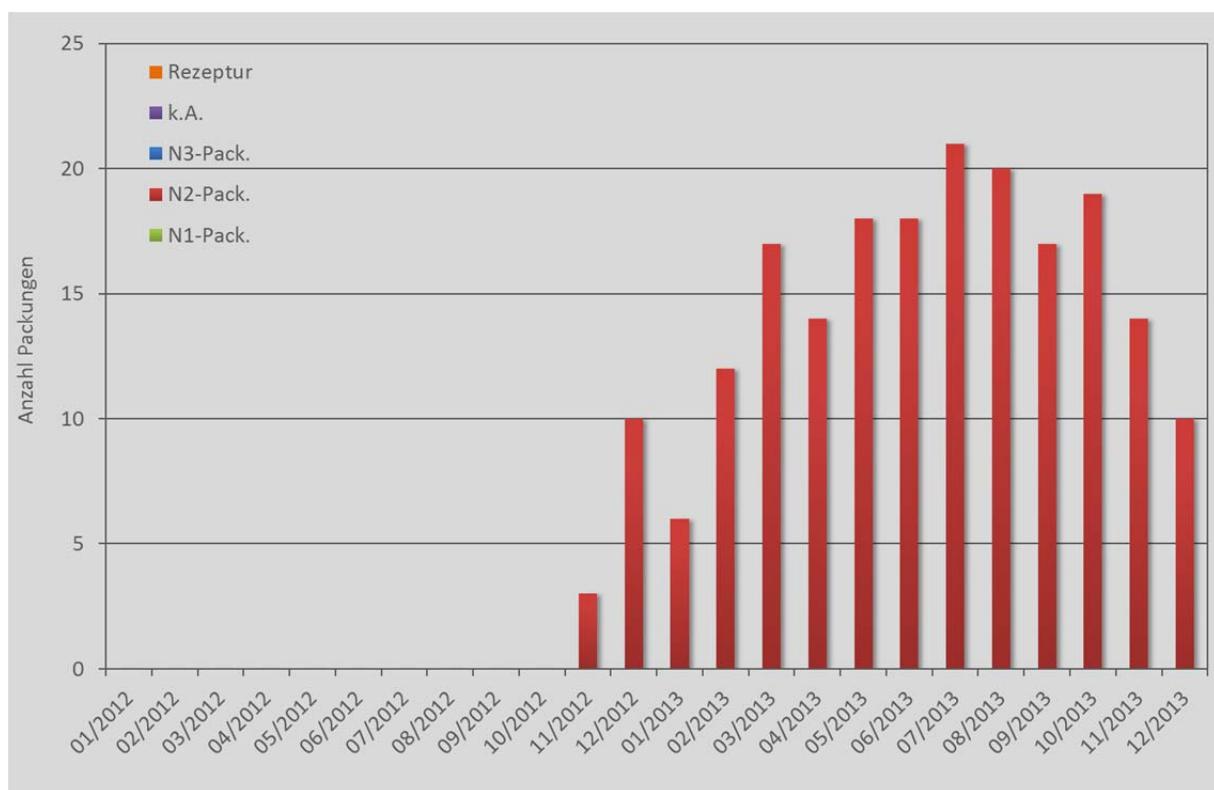


Abbildung 18: Anzahl verordneter Packungen Crizotinib je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)

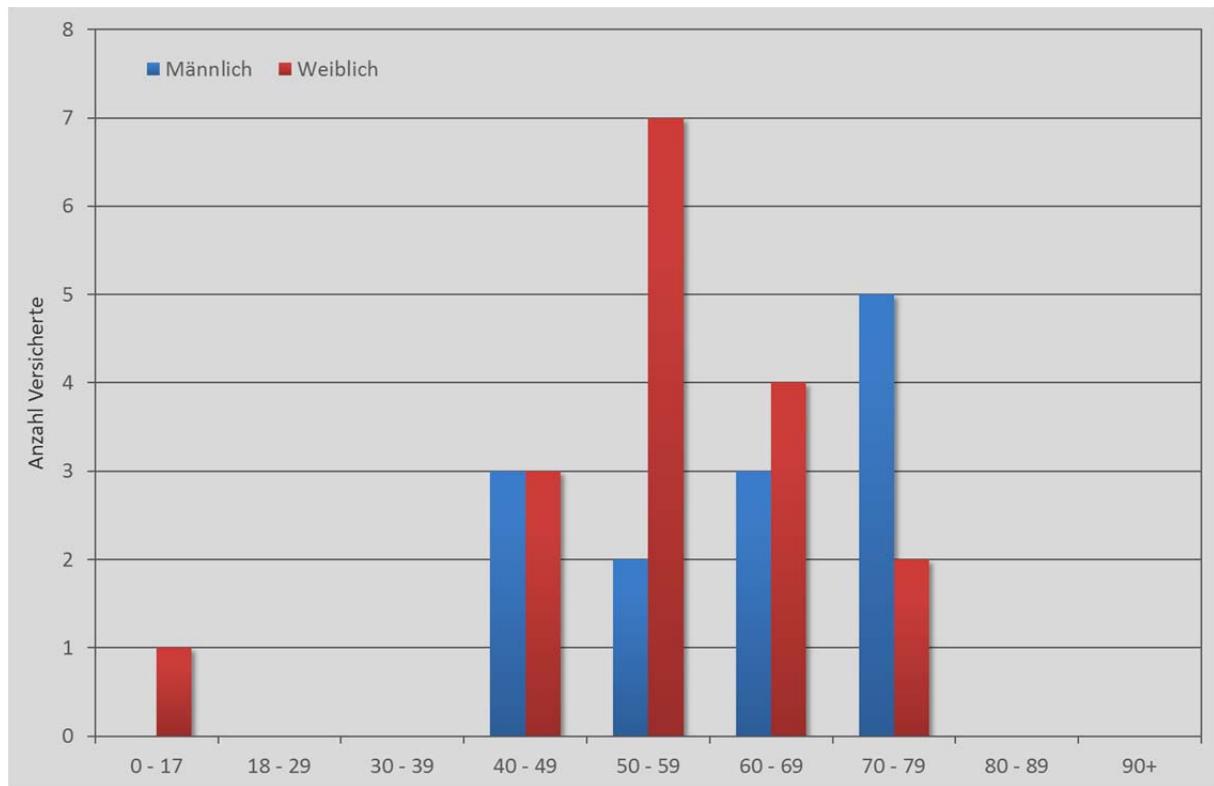


Abbildung 19: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Crizotinib nach Alter und Geschlecht (2013)

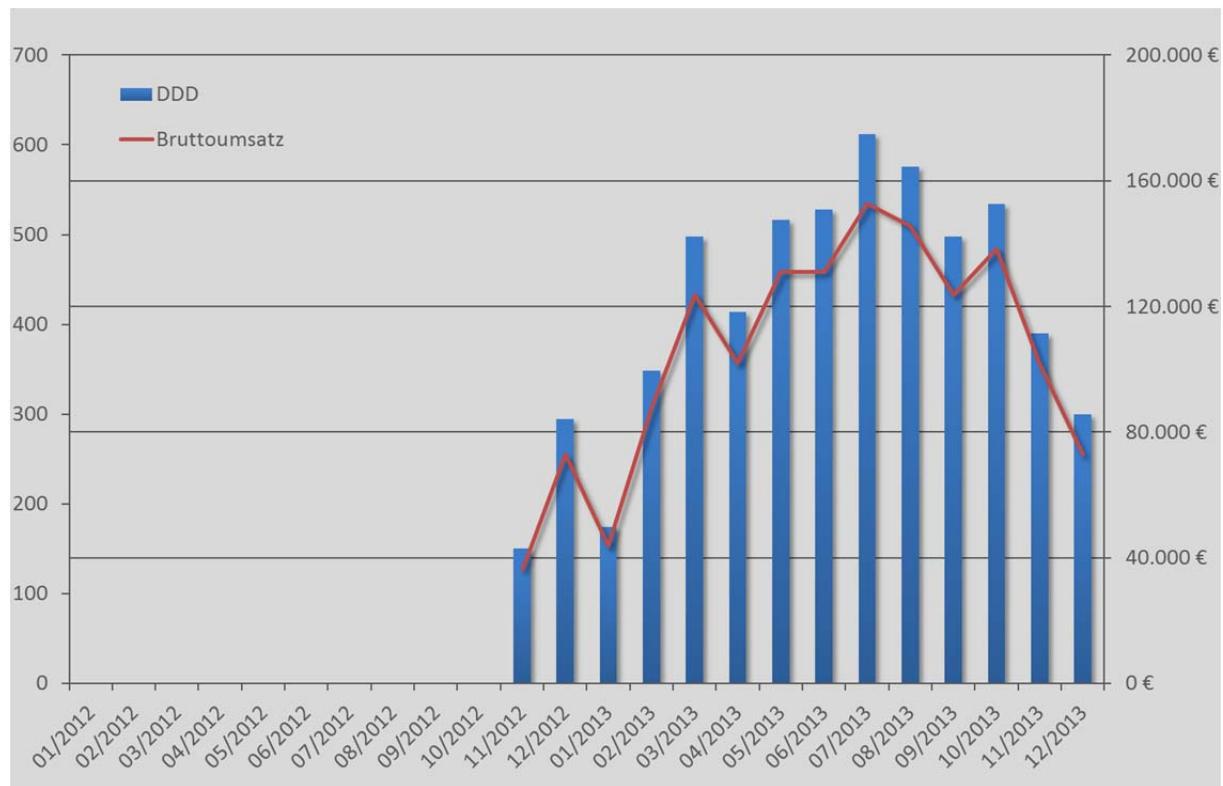


Abbildung 20: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Crizotinib nach Monaten (2012-2013)

4.8 Dapagliflozin

Handelsname: Forxiga®
Indikation: Diabetes mellitus Typ 2
ATC-Code: A10BX09
Darreichungsform: Filmtablette

Hersteller: AstraZeneca
Markteinführung: Dezember 2012
DDD: 10 mg

Hintergrundinformationen: siehe Seite 190

Bewertung

Dapagliflozin wurde 2012 als erster Vertreter einer neuen Wirkstoffgruppe in den Handel gebracht. Das Mittel wirkt als Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Hemmer und sorgt dafür, dass in der Niere über die Hemmung des Cotransporters weniger Glucose und weniger Natrium aus dem Primärharn rückresorbiert werden. Das oral einzunehmende Mittel ist zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zugelassen, wenn Metformin nicht vertragen wird oder alleine nicht ausreichend wirksam ist.

Zum Zeitpunkt der Zulassung wurden verschiedene Sicherheitssignale eingehend betrachtet. Dazu gehörten u.a. verschiedene Krebserkrankungen, Knochenfrakturen, schwere Harnweg- bzw. Genitalinfektionen. Die vom pU bereit gestellten Informationen reichten der Europäischen Zulassungsbehörde aus, um die Sicherheitsbedenken zu zerstreuen und das Mittel Ende 2012 europaweit zuzulassen. Die amerikanische Zulassungsbehörde hingegen stimmte einer Zulassung erst Anfang 2014 zu und fordert weitere Untersuchungen zur kardiovaskulären Sicherheit bei Risikopatienten, Studien zur besseren Abschätzung des Risikos für die Entwicklung eines Blasenkarzinoms (randomisierte, klinische Studien und tierexperimentelle Untersuchungen) sowie ein Pharmakovigilanzprogramm zur Dokumentation von Leberfunktionsstörungen und den Erfahrungen in Schwangerschaft und Stillzeit.

Für die Zulassung wurden Daten von insgesamt elf randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studien mit in Summe 5.700 Patienten ausgewertet. Dapagliflozin führte in Placebokontrollierten Studien zu einer mäßigen Senkung des HB1Ac-Wertes von 0,55 bis 0,8 Prozent und zeigte in direkt vergleichenden Studien hierin eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Sulfonylharnstoffen (Glipizid, in Deutschland außer Handel) und Metformin. Darüber hinaus liegen placebokontrollierte Untersuchungen mit Dapagliflozin als *Add-on*-Medikation zu Metformin, Sulfonylharnstoffen, Pioglitazon, Sitagliptin und Insulin vor.

Unter Dapagliflozin werden vermehrt urogenitale Infektionen wie Harnwegsinfektionen, Vulvovaginitis und Balanitis beobachtet, da es zu einer Glukoseanreicherung im Harn kommt. Diese Nebenwirkungen treten bei einem bis zehn von 100 Behandelten auf. Als potentielle Unverträglichkeiten in der Langzeitbehandlung müssen Auswirkungen auf die Nieren- und Leberfunktion und den Knochenstoffwechsel und verschiedene Krebserkrankungen (Blase, Prostata und Brust) weiter unter Beobachtung bleiben.

Dapagliflozin wurde im Jahr 2013 bzgl. seines Zusatznutzens in der antidiabetischen Therapie bewertet. Da der pU keine geeigneten Daten zur Beurteilung der Vor- und Nachteile von Dapagliflozin vorlegen konnte, wurde durch das IQWiG für keines der genannten Anwendungsgebiete ein Zusatznutzen festgestellt. Dieser Ansicht folgte der G-BA in seiner Beschlussfassung vom 6. Juni 2013 und stellte fest, dass **weder** für die Monotherapie mit

Dapagliflozin, **noch** für die Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin, mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin ein **Zusatznutzen belegt** ist.

Zeitweilig setzte der pU im Anschluss an die behördliche Stellungnahme die Produkte außer Vertrieb. Erst nach einer Einigung in den Preisverhandlungen waren die Mittel wieder im deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
			Keine therapeutisch relevanten Vorteile gegenüber verfügbaren Therapieoptionen. Es fehlen Studien zu patientenrelevanten Endpunkten		Teurer als alternative Therapieoptionen
	Erster Vertreter einer neuen Wirkstoffgruppe, aber lediglich weitere Therapieoption				

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB-Bewertung
A/C	Umstrittenes Therapieprinzip	Keine Empfehlung

Versorgungsanalyse

Die Verordnungszahlen des SGLT2-Inhibitors Dapagliflozin (Forxiga®) erreichten schon drei Monate nach seiner Markteinführung ein Niveau von knapp 400 Packungen (Abbildung 21). Nachdem der Gemeinsame Bundesausschuss in seinem Beschluss (Juni 2013) zur frühen Nutzenbewertung keinen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie feststellen konnte, scheinen sich die monatlichen Verordnungszahlen und Bruttoumsätze auf dem bis Juni 2013 erreichten Niveau zu stabilisieren (Abbildung 23). Die Umsatzzahlen lagen im letzten Quartal 2013 zwischen 140.000 und 150.000 Euro. Die meisten Versicherten mit Forxiga®-Verordnung waren zwischen 50 und 70 Jahre alt und zu einem größeren Teil männlich (Abbildung 22).

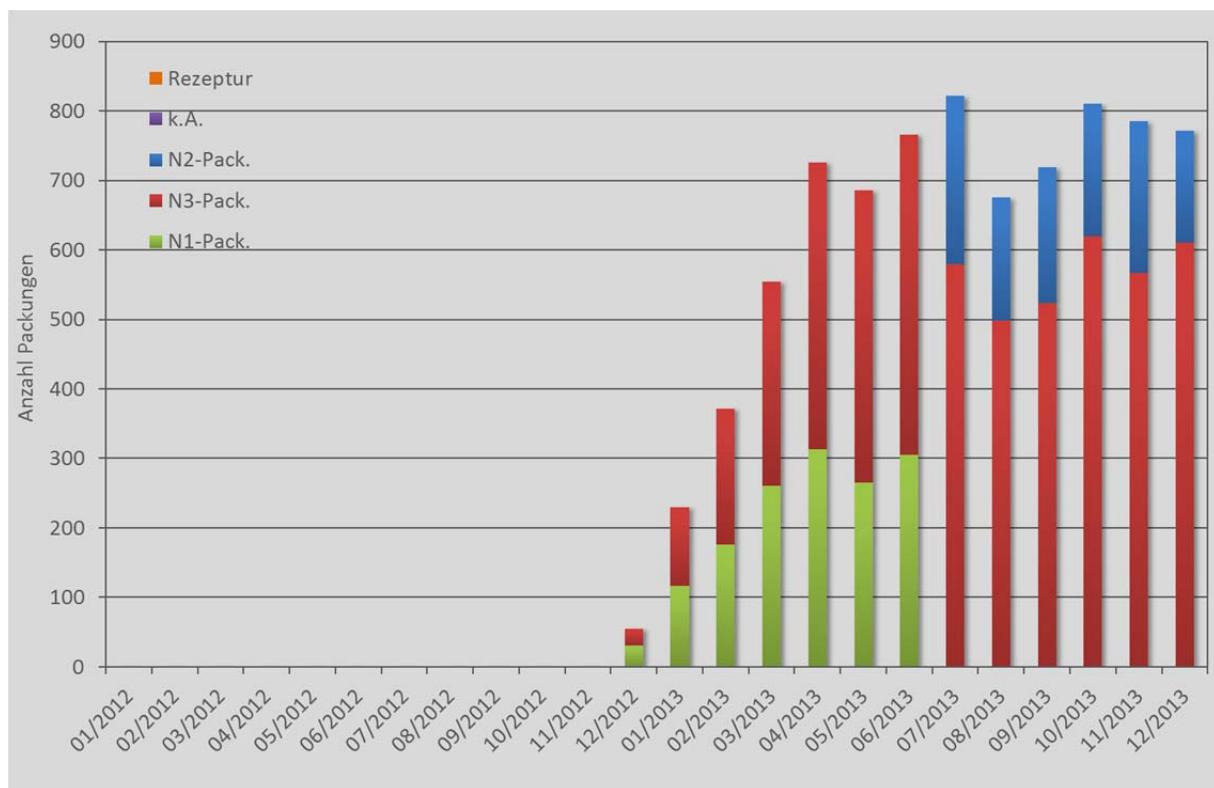


Abbildung 21: Anzahl verordneter Packungen Dapagliflozin je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)

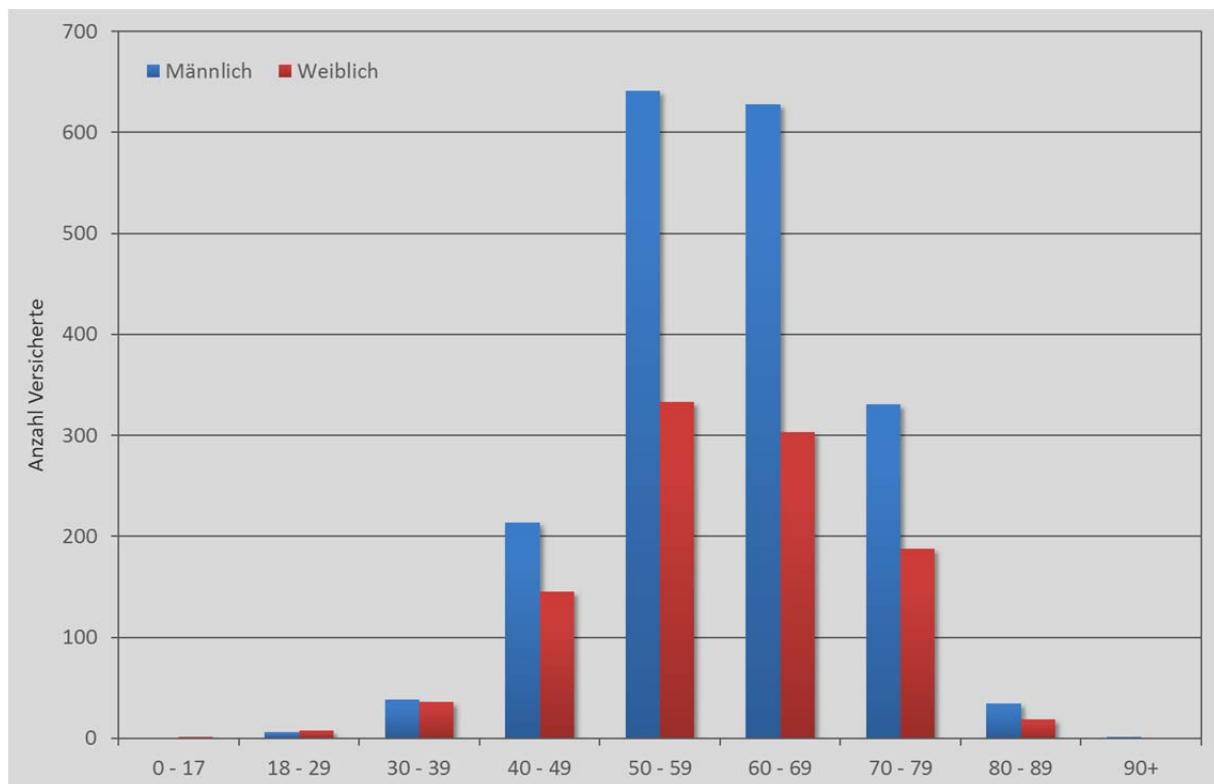


Abbildung 22: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Dapagliflozin nach Alter und Geschlecht (2013)

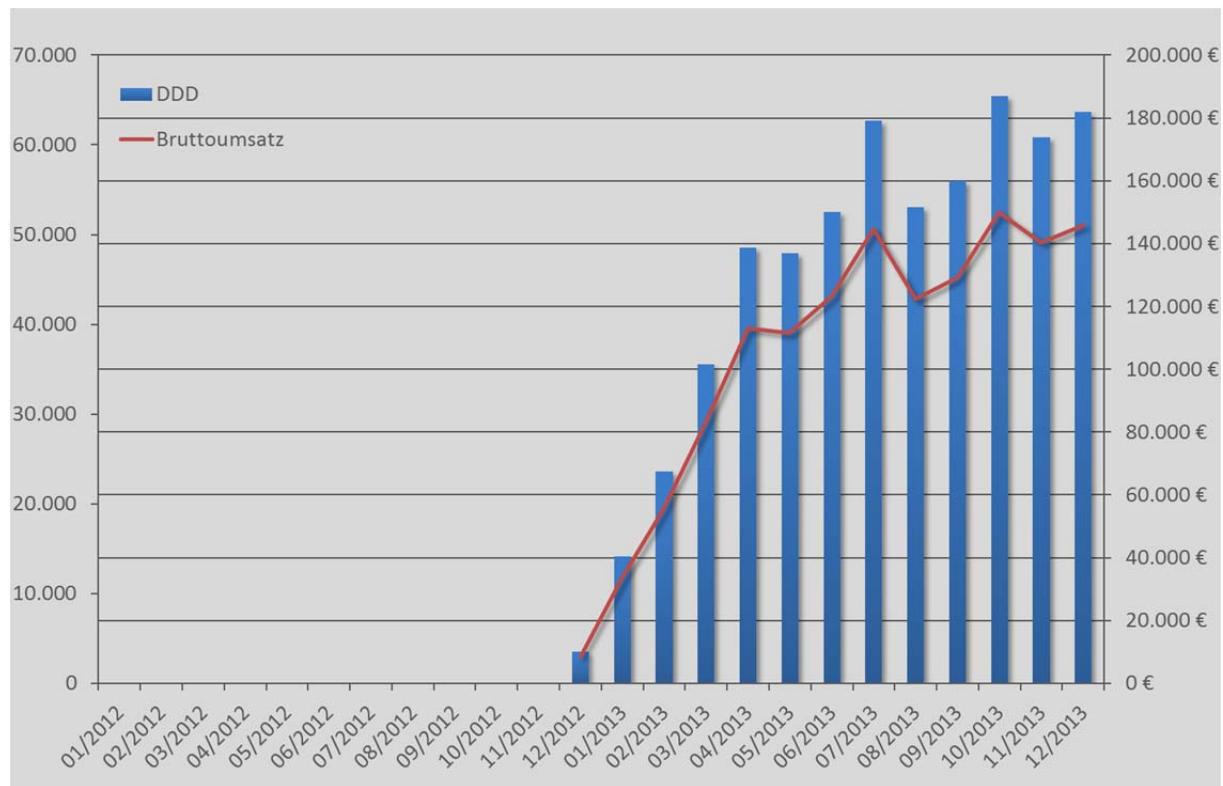


Abbildung 23: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Dapagliflozin nach Monaten (2012-2013)

4.9 Decitabin

Handelsname: Dacogen®

Indikation: Akute myeloische Leukämie

ATC-Code: L01BC08

Darreichungsform: Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Hersteller: Janssen Cilag

Markteinführung: November 2012

DDD: 6,43 mg

Hintergrundinformationen: siehe Seite 194

Bewertung

Decitabin ist ein Cytidin-Desoxynucleosid-Analogon mit dualem Wirkungsmechanismus. Nach intrazellulärer Umwandlung zum Triphosphat wird es als Antimetabolit in die DNA eingebaut und stört so als klassisches Zytostatikum die Zellproliferation. Zudem hemmt es die DNA-Methyltransferase, ein Enzym, welches die Promoterregion von Tumorsuppressorgen methyliert und das Ablesen dieser Gene hemmt. Nach Azacitidin ist Decitabin der zweite Methyltransferase-Hemmer, der zur Behandlung von Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter *de novo* oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) zugelassen wurde, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt. Da die AML als seltene Erkrankung gilt, wurde Decitabin 2006 von der EMA als *Orphan Drug* ausgewiesen.

Aufgrund geringer Toleranz gegenüber intensiver Induktionschemotherapie sowie Post-Remissions-Chemotherapien sind die Behandlungsmöglichkeiten für AML-Patienten, die 65 Jahre und älter sind, begrenzt. So erfolgte die Bewertung durch die EMA von Decitabin zum Zeitpunkt der Zulassung hauptsächlich auf Grundlage einer nicht-verblindeten randomisierten kontrollierten Studie an 485 Patienten. Untersucht wurden die Effekte von Decitabin im Vergleich BSC bzw. niedrig dosiertem Cytarabin. Zum primären Erhebungszeitpunkt konnte gegenüber der Kontrollgruppe für Decitabin eine numerische, aber statistisch nicht signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit um 2,7 Monate beobachtet werden. Erst in der ungeplanten Analyse nach einem Jahr wurde für die Differenz in der Gesamtüberlebenszeit statistische Signifikanz erreicht.

Als sehr häufige Nebenwirkungen traten vor allem Myelosuppression und damit verbunden Thrombozytopenie, Neutropenie mit und ohne Fieber und Anämie sowie Pneumonie auf. Das Sicherheitsprofil von Decitabin ähnelt dem von niedrig dosiertem Cytarabin, allerdings traten Infektionen und Neutropenie unter dem neueren Wirkstoff häufiger auf.

Für Decitabin als *Orphan-Arzneimittel* gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Trotz der Schwere der Erkrankung AML und der wenigen Therapieoptionen für ältere Patienten konstatiert der G-BA nur einen **geringen Zusatznutzen** für Decitabin.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	Zweiter Methyltransferase-Hemmer zur Behandlung einer neu diagnostizierten de novo oder sekundären akuten AML		Keine sichere Aussage zum Gesamtüberleben möglich. Hinweise auf die Unterlegenheit von Decitabin gegenüber Azacitidin bzw. niedrig dosiertem Cytarabin bei Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom (MDS)		Teurer als alternative Therapieoption

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
C	Keine Bewertung

Versorgungsanalyse

Vom *Orphan Drug* Decitabin (Dacogen®) finden sich in den Routinedaten zunächst ausschließlich Rezepturabrechnungen, später erfolgen überraschenderweise Verordnungen der N1-Packungen (Abbildung 24). Trotz niedriger Verordnungszahlen schwankten die Umsätze aufgrund des hohen Arzneimittelverkaufspreises im Jahr 2013 grob zwischen 40.000 und 160.000 Euro je Monat (Abbildung 26). Die meisten Versicherten waren männlich und zwischen 70 und 80 Jahre alt, und obwohl das Medikament für erwachsene Patienten ab einem Alter von 65 Jahren zugelassen wurde, zeigten die Auswertungen auch Verordnungen in jüngeren Altersgruppen (Abbildung 25).

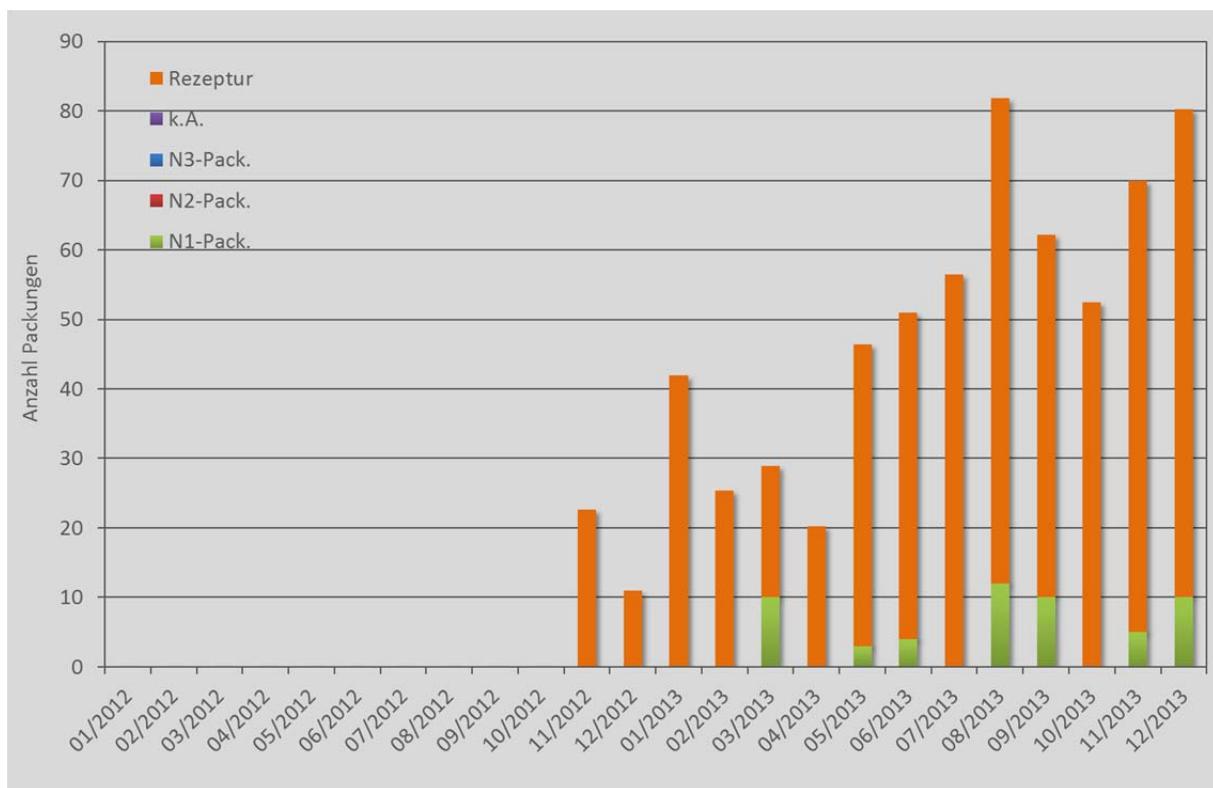


Abbildung 24: Anzahl verordneter Packungen Decitabin je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)

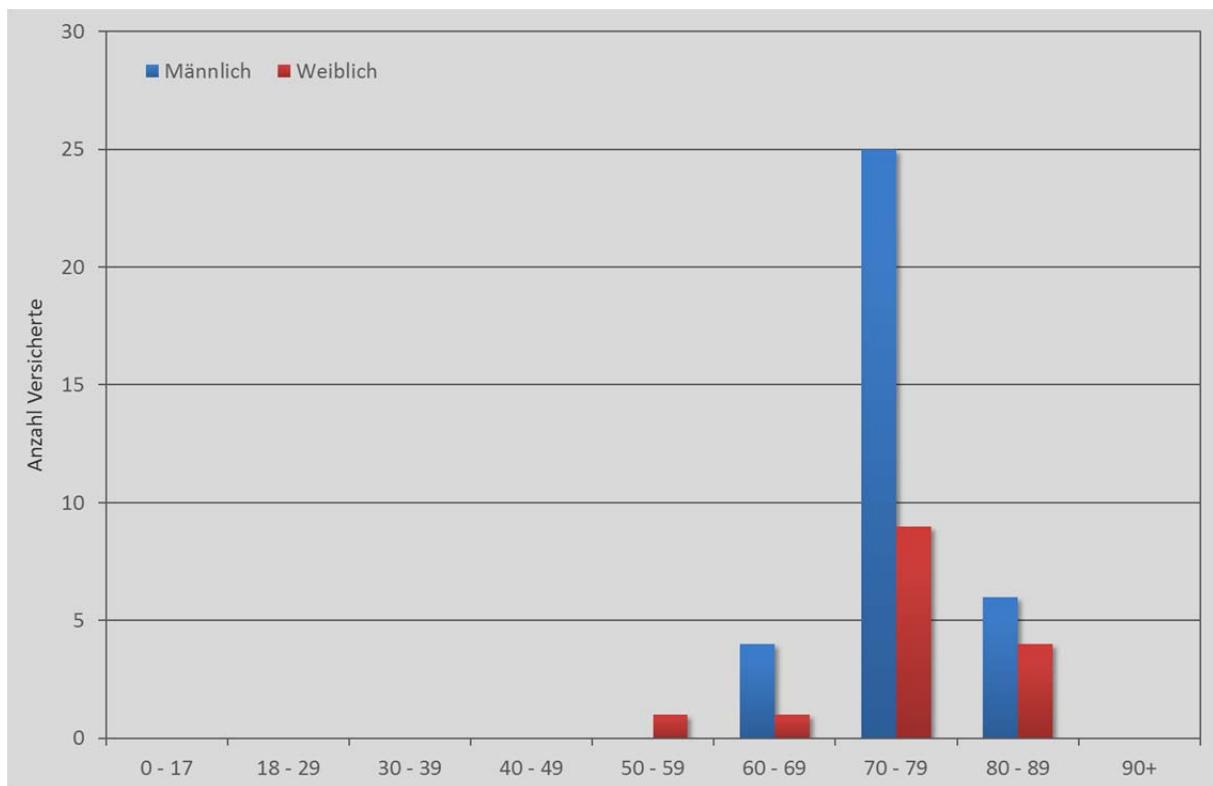


Abbildung 25: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Decitabin nach Alter und Geschlecht (2013)

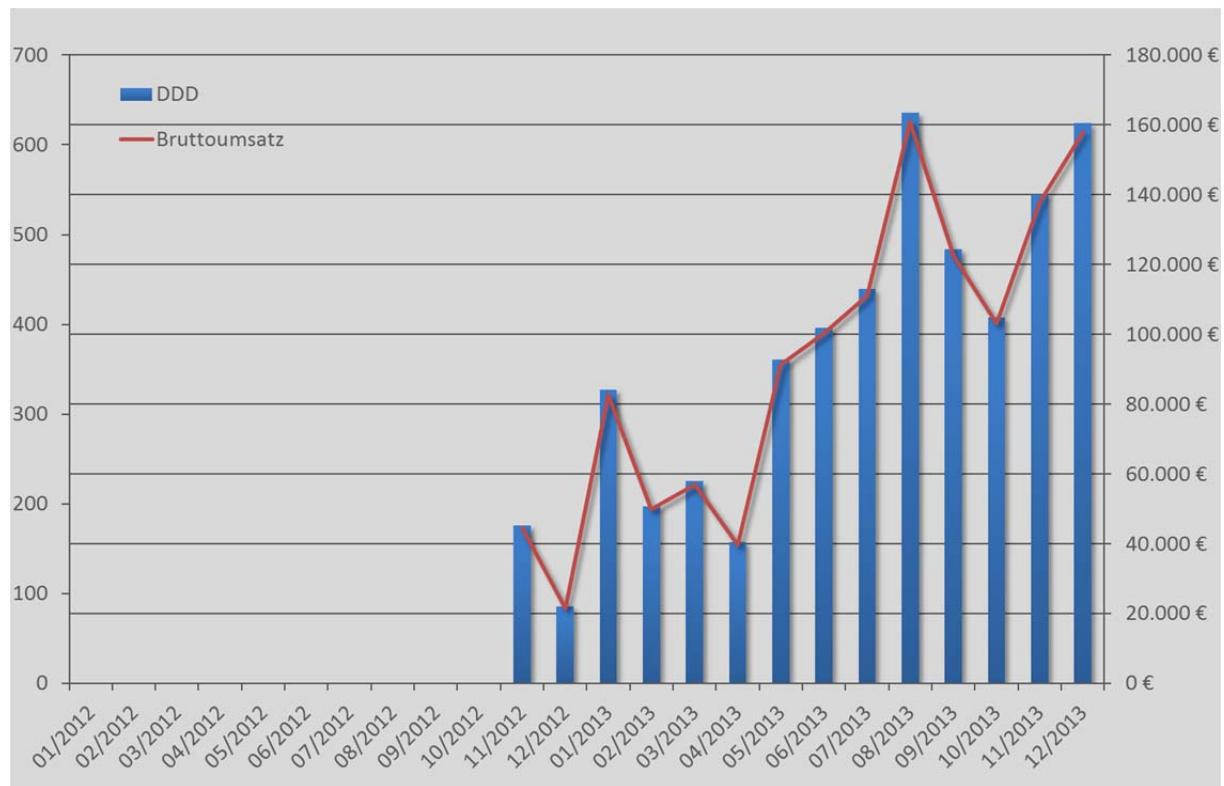


Abbildung 26: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Decitabin nach Monaten (2012-2013)

4.10 Ivacaftor

Handelsname: Kalydeco®
Indikation: Zystische Fibrose (Mukoviszidose)
ATC-Code: R07AX02
Darreichungsform: Filmtablette

Hersteller: Vertex
Markteinführung: August 2012
DDD: 0,3 g

Hintergrundinformationen: siehe Seite 198

Bewertung

Ivacaftor ist zugelassen zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab sechs Jahren mit einer G551D-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen. Der Wirkstoff kann als erstes kausal wirkendes Arzneimittel bei Mukoviszidose-Patienten mit nachgewiesenen Gating-Mutationen der Klasse III therapeutisch eingesetzt werden. Ivacaftor ist als *Orphan Drug* zugelassen.

Ivacaftor wurde für die zugelassene Indikation in zwei doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien der Phase III an relativ kleinen Patientenkollektiven über 48 Behandlungswochen untersucht. Als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte wurde in den Untersuchungen die Lungenfunktion (gemessen als forcierte Einsekundenkapazität (FEV1%)) verbessert. Außerdem ergab sich eine im Vergleich zu Placebo deutlichere (möglicherweise prognosverbessernde) Gewichtszunahme bei den mit Ivacaftor behandelten Personen. Bei Patienten über zwölf Jahren und Erwachsenen konnten durch die Behandlung zudem die Rate an Exazerbationen reduziert und die Lebensqualität verbessert werden. Eine aktuelle systematische Übersicht bestätigt für Ivacaftor im Vergleich zu Placebo sowohl für Kinder als auch für Erwachsene mit Gating-Mutationen der Klasse III eine Verbesserung der Lungenfunktion und für ältere Kinder und Erwachsene eine Verringerung der Exazerbationsrate oder von Krankenhauseinweisungen und der Notwendigkeit einer intravenösen Antibiotikagabe. Ivacaftor ist dagegen bei Patienten mit Gating-Mutationen der Klasse II nach den bisher verfügbaren Daten nicht therapeutisch wirksam.

In beiden Studien traten Nebenwirkungen in den Behandlungsgruppen häufig auf, insbesondere Kopfschmerzen, obere Atemwegserkrankungen, Durchfall und Schwindel. Schwere unerwünschte Wirkungen wurden aber unter Placebo häufiger beobachtet, auch wurde die Studienbehandlung unter Placebo häufiger wegen unerwünschter Wirkungen abgebrochen. Diese Unterschiede sind aber nicht statistisch signifikant. Da der Wirkstoff über das Cytochrom P 450-Enzymsystem, insbesondere über CYP3A4 bzw. CYP3A5, metabolisiert wird, sind beim therapeutischen Einsatz zahlreiche Interaktionen mit starken Inhibitoren bzw. Induktoren dieser Isoenzyme zu beachten.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor wurde durch den G-BA nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO auf Grundlage der Zulassungsstudien bewertet. Auf Basis von zwei randomisiert-kontrollierten Phase-III-Studien wird dem Mittel – subgruppenspezifisch – ein Zusatznutzen bei Patienten mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen attestiert: Für Kinder zwischen sechs und elf Jahren besitzt Ivacaftor danach aufgrund der Verbesserung der Lungenfunktion und gegebenenfalls auch einer Gewichtszunahme einen **geringen Zusatznutzen**. Aussagen zu klinisch relevanten Endpunkten wie Verringerung von Exazerbationen oder zur Verbesserung der Lebensqualität können für dieses Patientenkollektiv nicht gemacht werden. Für Jugendliche (ab zwölf Jahre) und Erwachsene wird dagegen ein **beträchtlicher Zusatznutzen** gesehen: Ivacaftor führt bei diesem Kollektiv zu einer Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1%) und einer Gewichtszunahme, zeigt aber auch eine Verringerung der Exazerbationsrate.

Im Februar 2015 wurde für die Erweiterung der Zulassungsgebiete auf Mukoviszidose-Patienten mit Gating-Mutationen G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N und S549R ebenfalls ein **geringer Zusatznutzen** festgestellt. In den vorhandenen Studien waren nur wenige Patienten mit Non-G551D-Mutationen vertreten. Die Daten zeigen für Patienten mit milder bis moderater Lungenerkrankung eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1%) sowie eine leichte Verbesserung des BMI und lassen eine Verbesserung der Lebensqualität erkennen. Valide Aussagen zur Verminderung von Exazerbationen des Krankheitsbildes lassen sich dagegen nicht ableiten.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
		Für das zugelassene Patientenkollektiv einzige kausal wirkende Therapieoption. Aus diesem Grund findet kein Kostenvergleich statt
	Für das zugelassene Patientenkollektiv einzige kausal wirkende Therapieoption. Allerdings profitiert nur ein relativ kleiner Anteil der Mukoviszidose-Patienten von dem Wirkstoff	Keine Daten zur Mortalität. Bei Kindern ab 6 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen Verbesserungen der Lungenfunktion; bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren sowie Erwachsenen Reduktion von Exazerbationen. Allerdings fehlen Daten zur Langzeitverträglichkeit

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
A	Keine Bewertung

Versorgungsanalyse

Das *Orphan*-Arzneimittel Ivacaftor (Kalydeco®) wurde im untersuchten Zeitraum lediglich an acht TK-Versicherte (überwiegend männliche Kinder und Jugendliche) verabreicht (Abbildung 28). Dementsprechend waren auch die Verordnungszahlen überschaubar (Abbildung 27). Dennoch erzielte das erste Arzneimittel zur Behandlung der zystischen Fibrose (Mukoviszidose) mit einer G551D-Mutation im Gen des *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR) aufgrund des relativen hohen Preises (Apothekenverkaufspreis N2 25.504,69 Euro, Lauer-Taxe Stand: November 2013) im November 2013 einen Umsatz von gut 280.000 Euro (Abbildung 29).

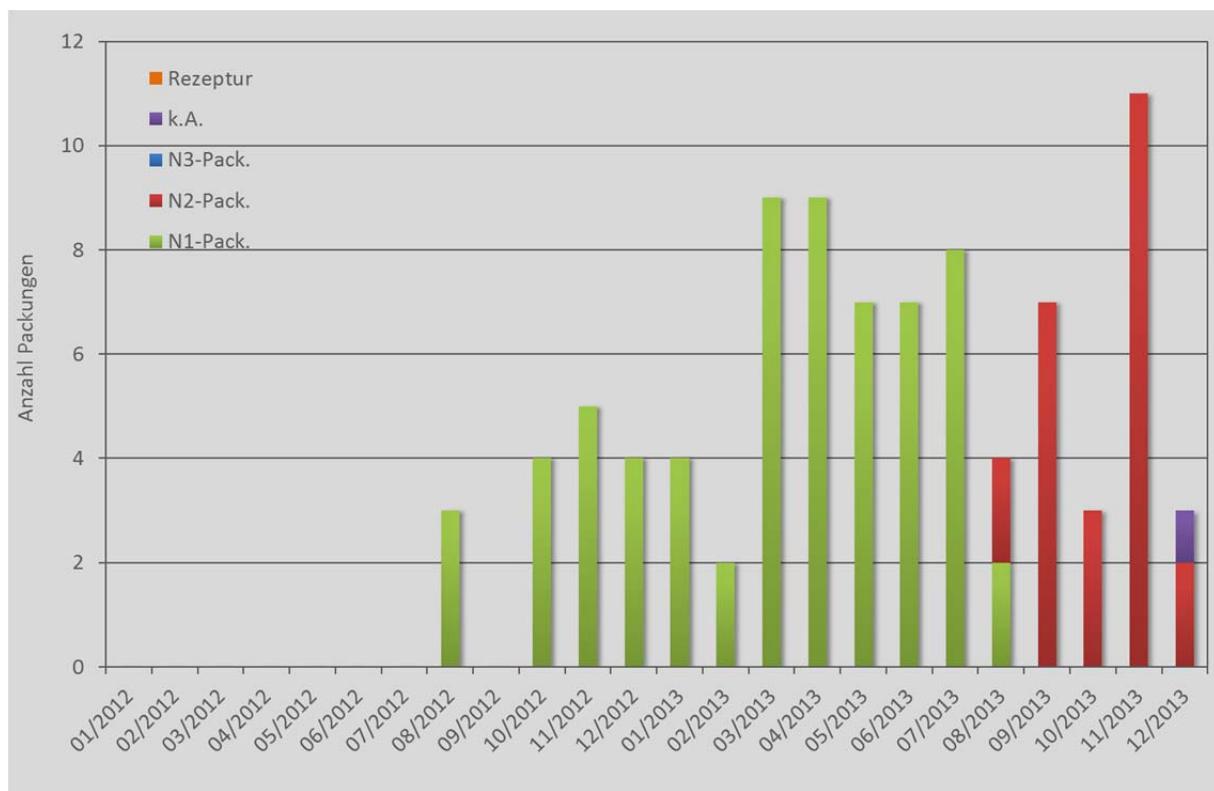


Abbildung 27: Anzahl verordneter Packungen Ivacaftor je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)

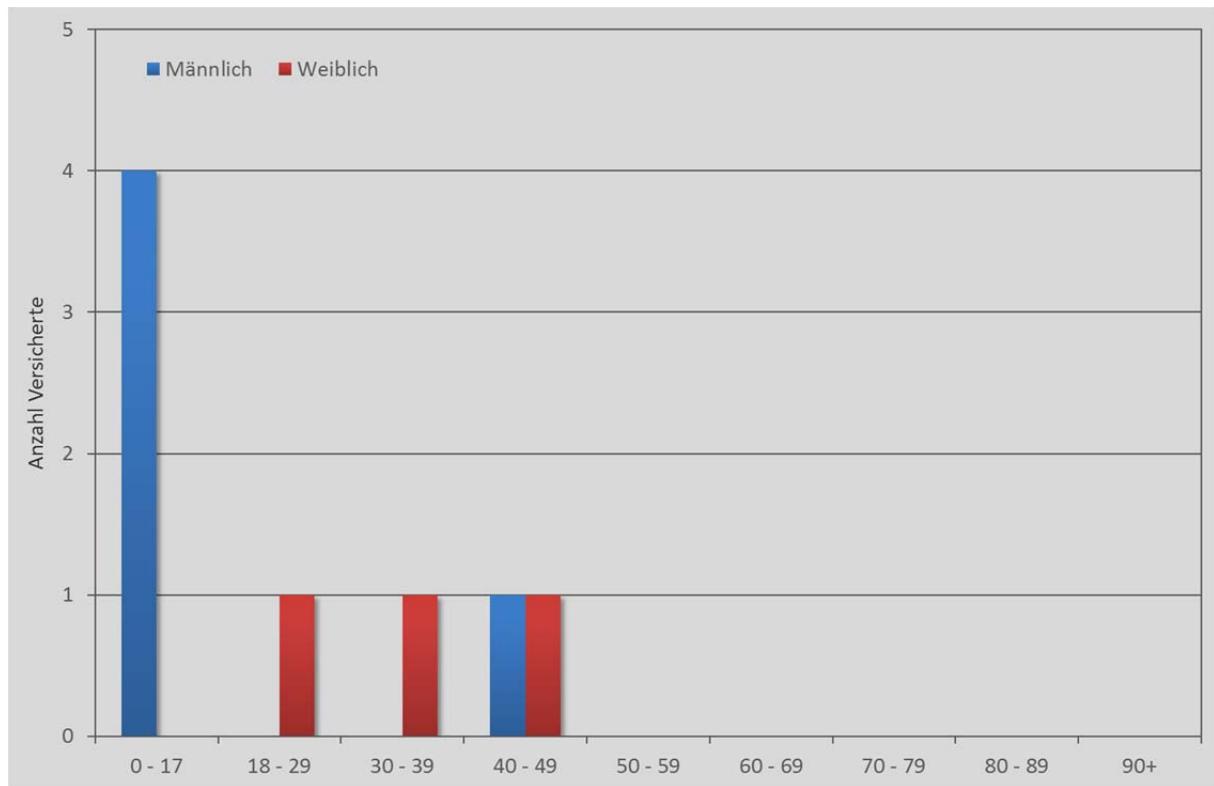


Abbildung 28: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Ivacaftor nach Alter und Geschlecht (2013)

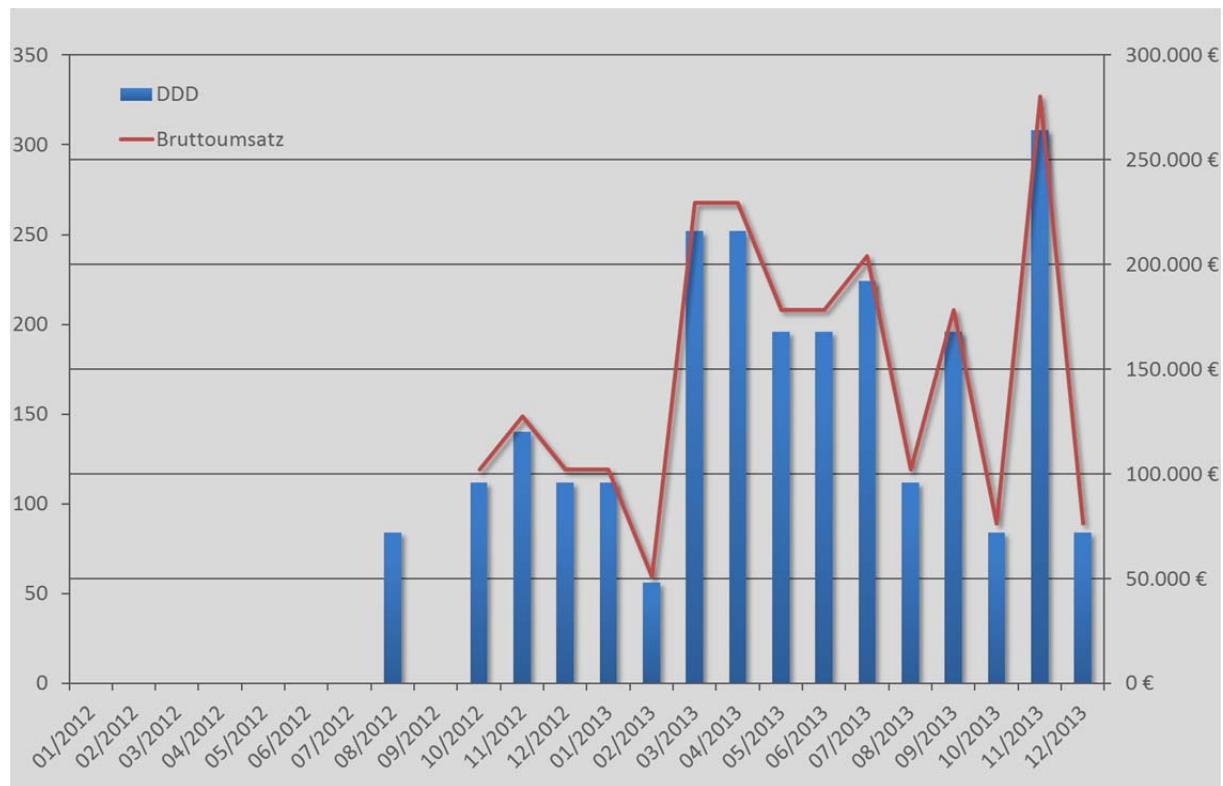


Abbildung 29: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Ivacaftor nach Monaten (2012-2013)

4.11 Nomegestrolacetat + Estradiol

Handelsname: Zoely®
Indikation: Orale Kontrazeption
ATC-Code: G03AA14
Darreichungsform: Filmtablette

Hersteller: MSD
Markteinführung: Januar 2012
DDD: 1 Zykluspackung mit 28 Tabletten

Hintergrundinformationen: siehe Seite 203

Bewertung

In Zoely® wurden erstmals in einem Einphasen-Präparat zur Kontrazeption das natürlich vorkommende Estradiol und das neuartige Gestagen Nomegestrolacetat fix kombiniert. Als Estrogenkomponente wirkt Estradiol vergleichsweise schwach. Nomegestrol ist ein relativ selektiv wirkender Progesteron-Agonist, ohne relevante Wirkungen am Estrogen-Rezeptor und leicht antagonistischen Eigenschaften am Androgen-Rezeptor. Die Zykluspackung beinhaltet 24 wirkstoffhaltige Tabletten. An den verbleibenden vier Tagen eines Zyklus werden wirkstofffreie Tabletten eingenommen.

Die kontrazeptive Wirksamkeit von Zoely® unterscheidet sich nach den bisher vorliegenden Erkenntnissen nicht im Vergleich zu anderen – üblicherweise über 21 Tage eingenommenen – Einphasen-Präparaten¹. Direkte Vergleichsstudien liegen allerdings nur für Drospirenon/Ethinylestradiol-Einphasen-Präparate vor, Vergleichsuntersuchungen gegenüber der Standardkombination Levonorgestrel/Ethinylestradiol in niedriger Dosierung fehlen. In den publizierten klinischen Untersuchungen zeigte Zoely® ein den üblichen hormonellen Kombinationskontrazeptiva vergleichbares Nebenwirkungsprofil. Allerdings hat die neue Estradiol-Nomegestrol-Kombination deutliche Auswirkungen auf das Blutungsmuster der Anwenderinnen: Bereits in den ersten Einnahmemonaten kann die Abbruchblutung ausbleiben, ohne dass eine Schwangerschaft vorliegt. Nach den ersten drei Einnahmemonaten sind davon fünf von 100 Frauen betroffen. Innerhalb des ersten Behandlungsjahres liegt die Amenorrhoe rate zwischen 18 und 32 von 100 Frauen. Das erschwert die Einschätzung des Konzeptionsschutzes durch die Anwenderinnen.

Trotz der natürlich vorkommenden Estrogenkomponente gelten für Zoely® die gleichen Gegenanzeigen und Warnhinweise wie auch für Ethinylestradiol-haltige Kombinationskontrazeptiva, da spezifische Untersuchungen oder Erfahrungswerte für die neue Kombination bislang fehlen. So lässt sich auch das Thromboembolierisiko von Zoely® nicht sicher einschätzen. Das enthaltene schwach wirkende Estradiol lässt einerseits gegenüber Ethinylestradiol niedrigere Thromboseraten erwarten, andererseits ist dem Mittel mit Nomegestrol ein wenig erprobtes Gestagen zugesetzt, für das noch keine Vergleichsdaten zu anderen Gestagenkomponenten vorliegen. Im Vergleich zu Drospirenon/Ethinylestradiol scheint lediglich Akne häufiger aufzutreten (15,4 Prozent unter Zoely® vs. 7,9 Prozent unter Vergleich). Insgesamt werden unter Zoely® häufiger Nebenwirkungen beklagt (ca. 75 Prozent unter Zoely® vs. 69 Prozent unter Vergleich).

Nach der Richtlinie des G-BA der Krankenkassen und Ärzte zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch fallen die Kosten für Mittel zur Empfängnisverhütung nicht unter die

¹ Die kontrazeptive Wirksamkeit von Verhütungsmitteln wird mit Hilfe des *Pearl Index* beurteilt. Dieser gibt die Anzahl an Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre an. Bei Frauen, die nicht verhüten, liegt der *Pearl Index* bei 60 bis 80 Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre. Der *Pearl Index* nach Sterilisation einer Frau liegt im Vergleich dazu bei 0,2 bis 0,3 Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre. Bei der Pille wird der *Pearl Index* – vorausgesetzt sie wird regelmäßig und entsprechend der Einnahmeempfehlungen angewendet – mit 0,1 bis 0,9 angegeben (Pro Familia, 2013).

Leistungspflicht der GKV. Ausgenommen hiervon sind verordnungspflichtige Kontrazeptiva bei Frauen bis zum vollendeten 20. Lebensjahr, d.h. bis einen Tag vor ihrem 20. Geburtstag. Da Zoely® als Kontrazeptivum nur in bestimmten Fällen der Erstattungspflicht der GKV unterliegt, wurde keine Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV durchgeführt.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	Neue Fixkombination, aber nur weitere Therapieoption		Keine relevante Verbesserung gegenüber vorhandenen, gut erprobten Therapieoptionen mit Unsicherheiten bzgl. Verträglichkeit		Da Zoely® als Kontrazeptivum nur in bestimmten Fällen der Erstattungspflicht der GKV unterliegt, findet kein Kostenvergleich statt

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
C	Variante ohne besonderen Stellenwert

Versorgungsanalyse

Das orale Kontrazeptivum Zoely® ist neben dem COPD-Medikament Aclidiniumbromid eines der verordnungsstärksten Arzneimittel, die in diesem Report betrachtet wurden (Prävalenz je 100.000 Versicherte: 28,6 im Untersuchungszeitraum). So stiegen die Verordnungszahlen nach der Markteinführung im Januar konstant an und folgten einem Drei-Monats-Zyklus (Abbildung 30), der sich auch am Umsatz bemerkbar machte. Im Jahr 2013 erreichte das Präparat monatliche Umsatzzahlen von ca. 20.000 Euro (Abbildung 32). Zoely® wurde der Indikation entsprechend ausschließlich Frauen verordnet, wobei die Altersgruppe der 0- bis 29-Jährigen mit ca. 96 Prozent dominierte (Abbildung 31). Hormonelle Kontrazeptiva sind laut *Richtlinie zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch* zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung nur bis zum vollendeten 20. Lebensjahr verordnungsfähig. Das 20. Lebensjahr endet einen Tag vor dem 20. Geburtstag. Dennoch wurden im Jahr 2013 ca. vier Prozent der Verordnungen zu Zoely® auch in höherem Lebensalter veranlasst.

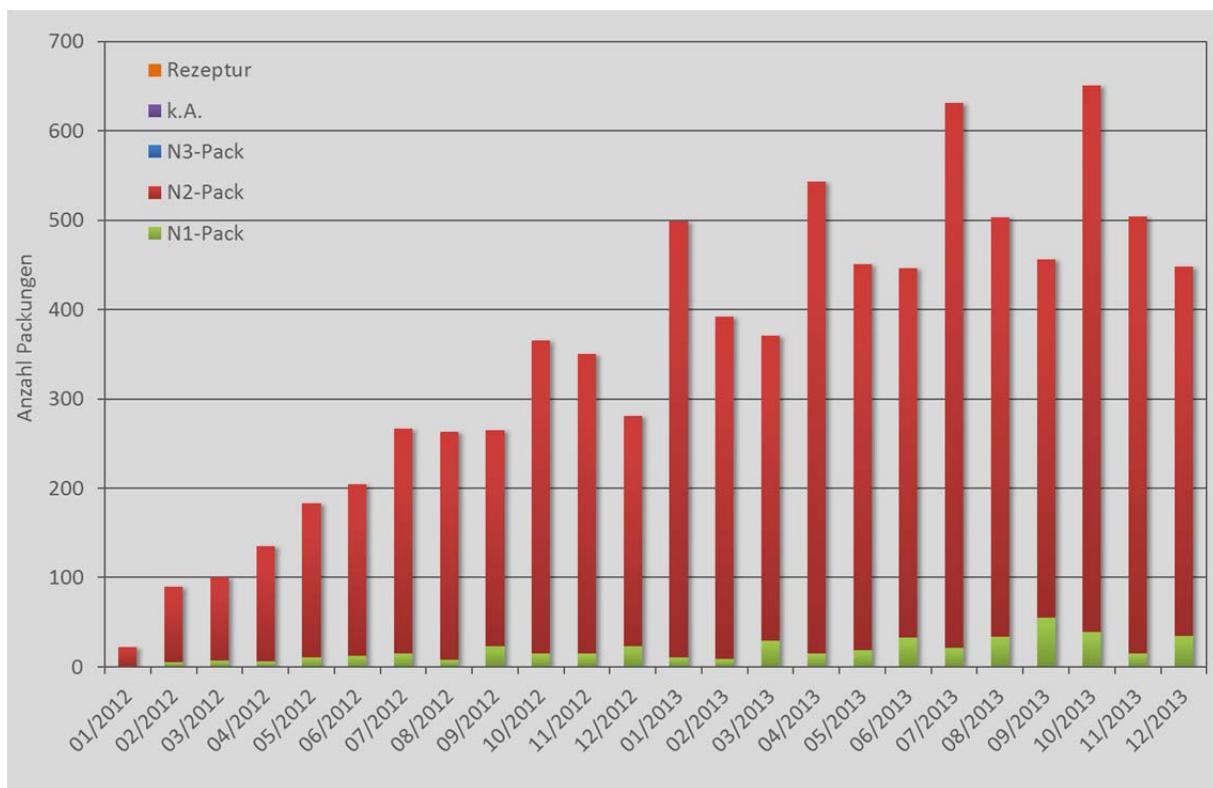


Abbildung 30: Anzahl verordneter Packungen Nomegestrolacetat + Estradiol (orales Kontrazeptivum) je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)

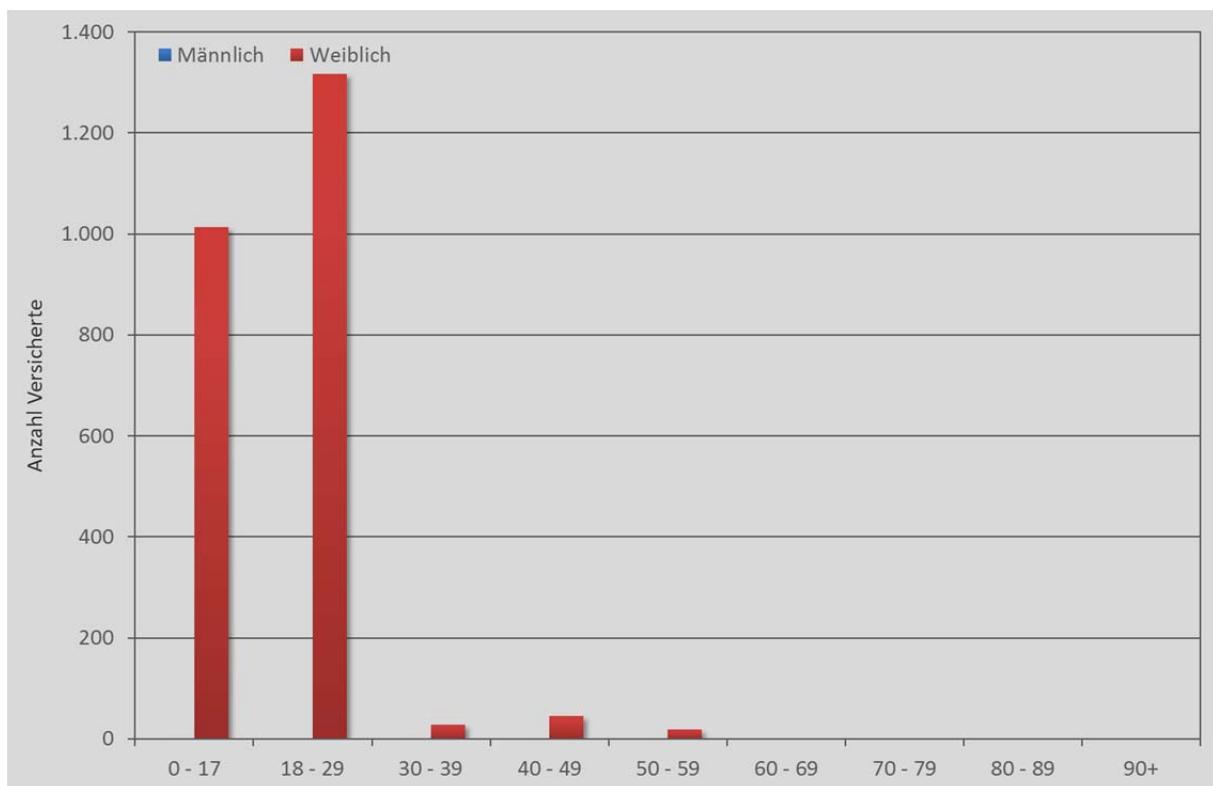


Abbildung 31: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Nomegestrolacetat + Estradiol (orales Kontrazeptivum) nach Alter und Geschlecht (2013)

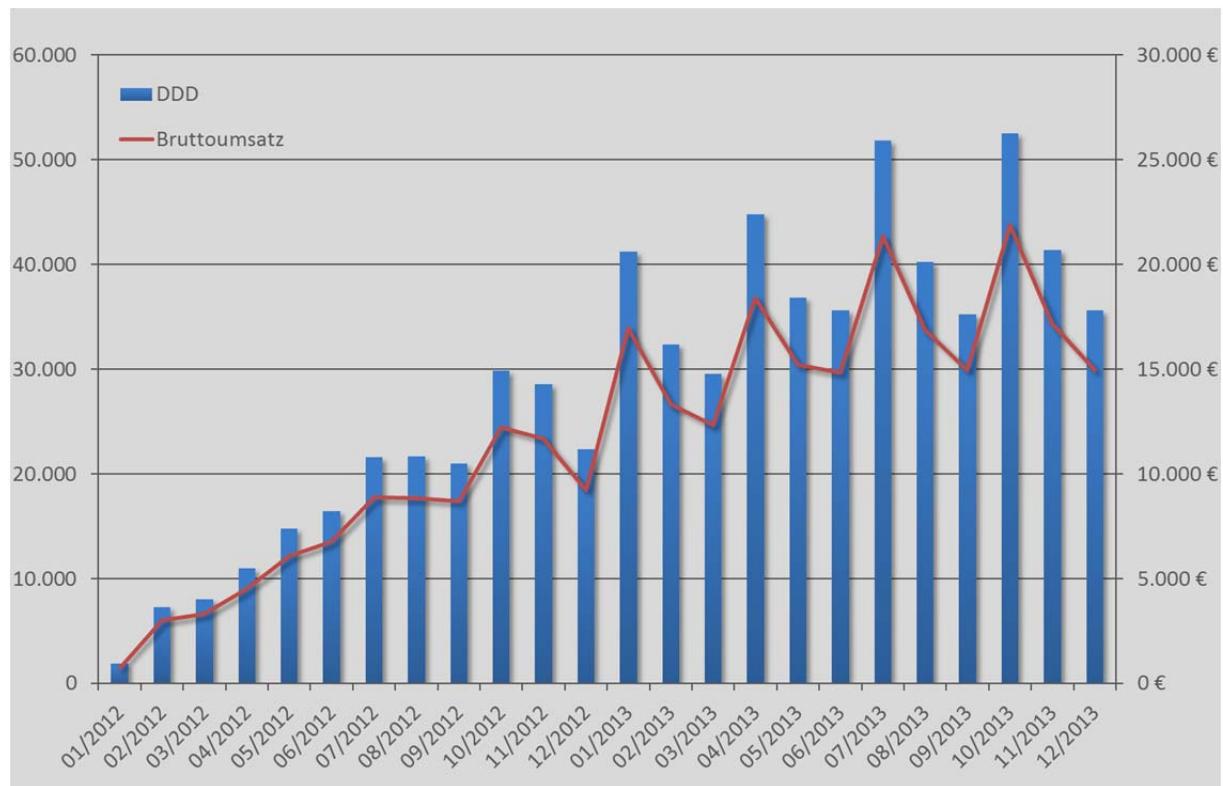


Abbildung 32: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Nomegestrolacetat + Estradiol (orales Kontrazeptivum) nach Monaten (2012-2013)

4.12 Nomegestrolacetat + Estradiol

Handelsname: Naemis®
Indikation: Hormontherapie
ATC-Code: G03FB12
Darreichungsform: Tablette

Hersteller: Teva
Markteinführung: November 2012
DDD: 1 Zykluspackung mit 24 Tabletten

Hintergrundinformationen: siehe Seite 207

Bewertung

Naemis® ist ein klassisches Sequenzpräparat zur Hormontherapie in der Postmenopause, wenn aufgrund der Änderungen im Hormonhaushalt typische Beschwerden wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche und vaginale Trockenheit auftreten und nicht toleriert werden. Das Mittel enthält als Estrogen-Komponente das in dieser Indikation übliche Estradiol, als Gestagen-Komponente ist Nomegestrol, ein neuartiges Gestagen der vierten Generation, zugesetzt. Es besitzt bereits seit September 2003 eine nationale Zulassung, wurde aber erst im November 2012, also sogar noch nach der Zulassung des ebenfalls Nomegestrol-enthaltenden Kontrazeptivums Zoely®, im deutschen Markt eingeführt.

Klinische Untersuchungen mit Nomegestrol wurden bereits in den 1980er Jahren durchgeführt, allerdings nur in geringer Zahl zum zugelassenen Indikationsgebiet. Der sequentielle Einsatz von Estradiol und Nomegestrol führt den vorhandenen klinischen Studien zufolge zu einer Linderung postmenopausaler Beschwerden gemessen am Kuppermann-Score¹ und zu regelmäßigen Abbruchblutungen bei 93-96 Prozent der Anwenderinnen. Nomegestrol ist im Vergleich zu anderen in dieser Indikation üblicherweise eingesetzten Gestagenen wie Norethisteron, Levonorgestrel oder Medroxyprogesteronacetat aber noch wenig erprobt. So fehlen insbesondere im Hinblick auf sein thromboembolisches Risikopotential verwertbare Vergleichsdaten zu den genannten Standardgestagenen.

Naemis® wurde im Jahr 2012 als zweites Mittel mit der Kombination Estradiol und Nomegestrol (allerdings mit unterschiedlicher Dosierung der Einzelwirkstoffe in der jeweiligen Applikationsform und anderslautender Indikation) in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt. Eine frühe Nutzenbewertung für dieses Mittel wurde nicht vorgenommen.

¹ Bei dem Kupperman-Score handelt es sich um einen numerischen Index, der elf klimakterische Beschwerden (Hitzewallungen, Parästhesien, Schaflosigkeit, Nervosität, Melancholie, Schwindel, Schwäche, Gelenkschmerzen oder Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Herzklopfen und Ameisenlaufen) beinhaltet. Jedes Symptom ist von 0 bis 3 nach Schweregrad und Symptome (0 = keine Symptome und 3 = schwerste) gewichtet. Die maximale Punktzahl beträgt 51 Punkte.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	Neue Fixkombination, aber lediglich weitere Therapieoption		Keine relevante Verbesserung gegenüber vorhandenen, gut erprobten Therapieoptionen; Unsicherheiten bzgl. Verträglichkeit		Da Naemis® als Hormontherapie nur in bestimmten Fällen der Erstattungspflicht der GKV unterliegt, findet kein Kostenvergleich statt

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
C	Variante ohne besonderen Stellenwert

Versorgungsanalyse

Obwohl schon seit November 2012 auf dem deutschen Arzneimittelmarkt erhältlich, sind erst im März 2013 die ersten Verordnungen in den ambulanten Routinedaten der TK ersichtlich. Im Gegensatz zur Wirkstoffkombination, die als orales Kontrazeptivum im Handel ist, lag das Verordnungsmaximum von Naemis® nur bei knapp 70 Packungen im Monat (Abbildung 33), was sich letztendlich auch in den niedrigen Umsatzzahlen pro Monat widerspiegelte (Abbildung 35). Entsprechend der Zulassung – Hormontherapie bei postmenopausalen Frauen – fand eine Verordnung ausschließlich bei weiblichen TK-Versicherten statt und betraf mit 92 Prozent der Versicherten mit mindestens einer Verordnung die Altersgruppe der 40- bis 59-Jährigen (Abbildung 34).

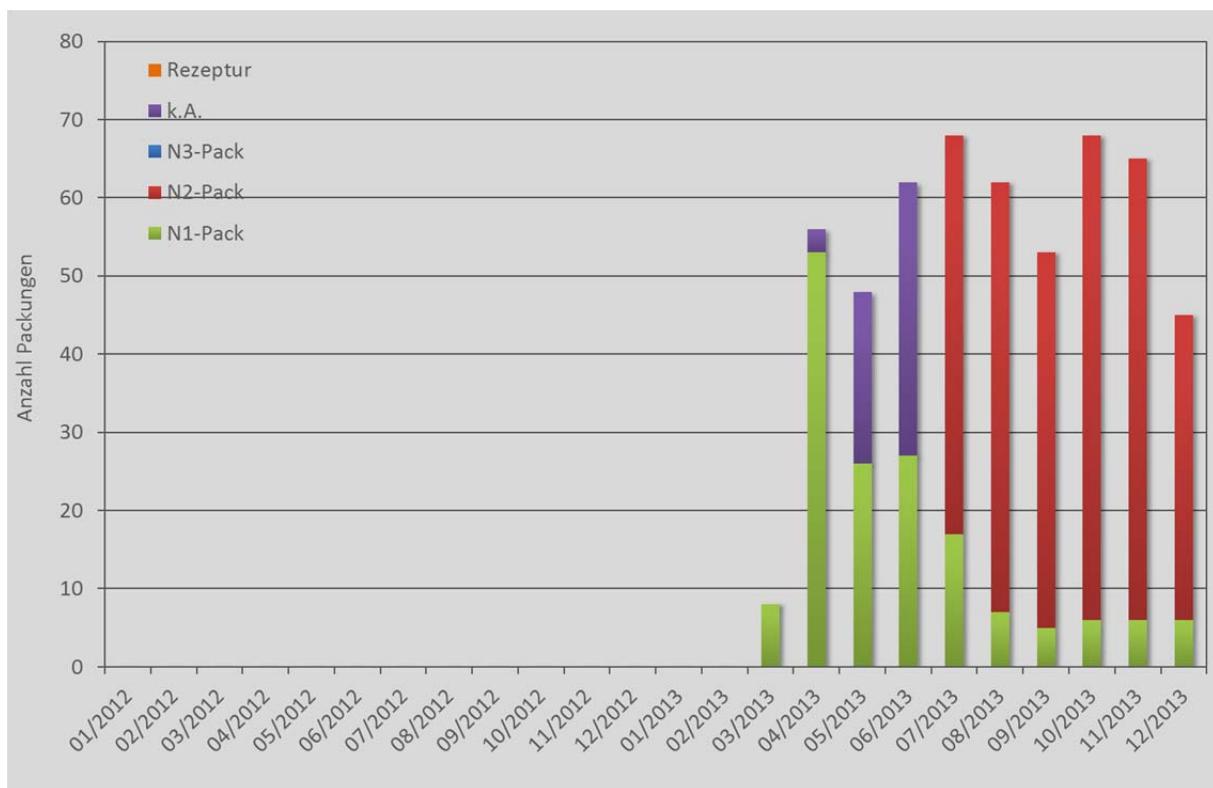


Abbildung 33: Anzahl verordneter Packungen Nomegestrolacetat + Estradiol (Hormontherapie) je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)

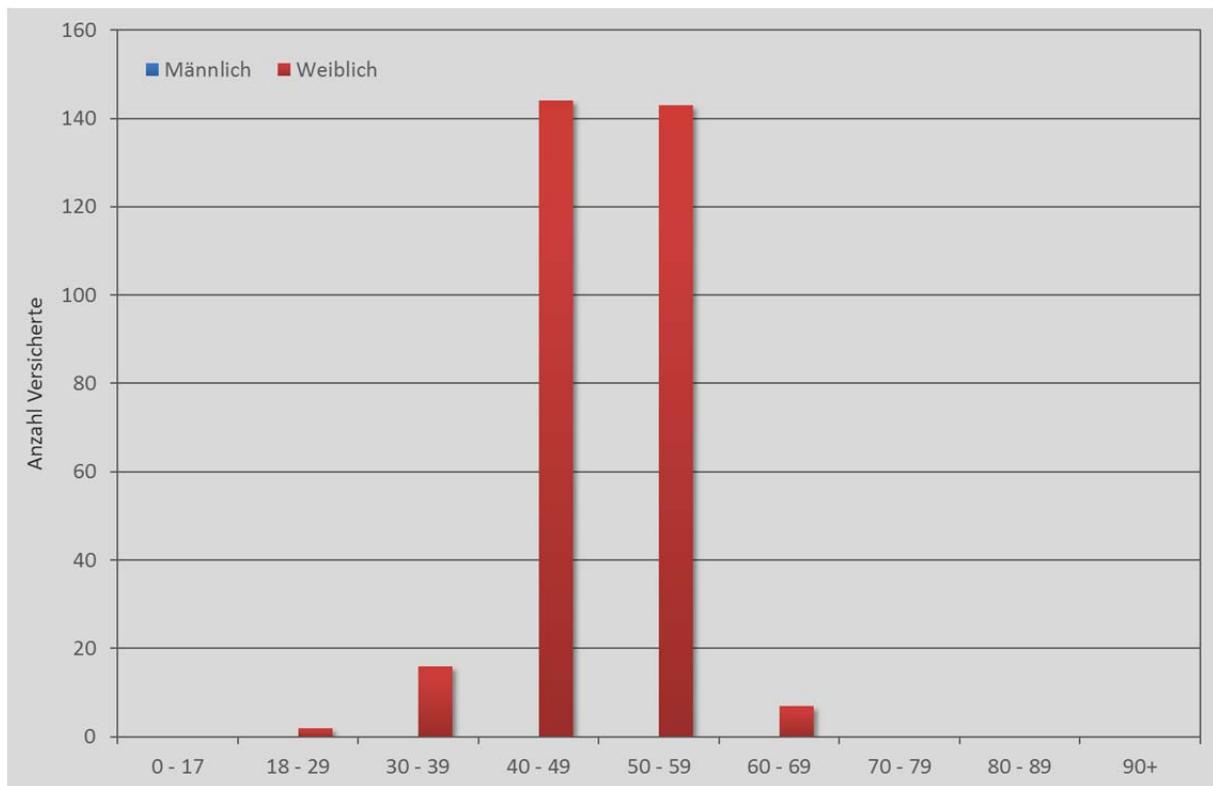


Abbildung 34: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Nomegestrolacetat + Estradiol (Hormontherapie) nach Alter und Geschlecht (2013)

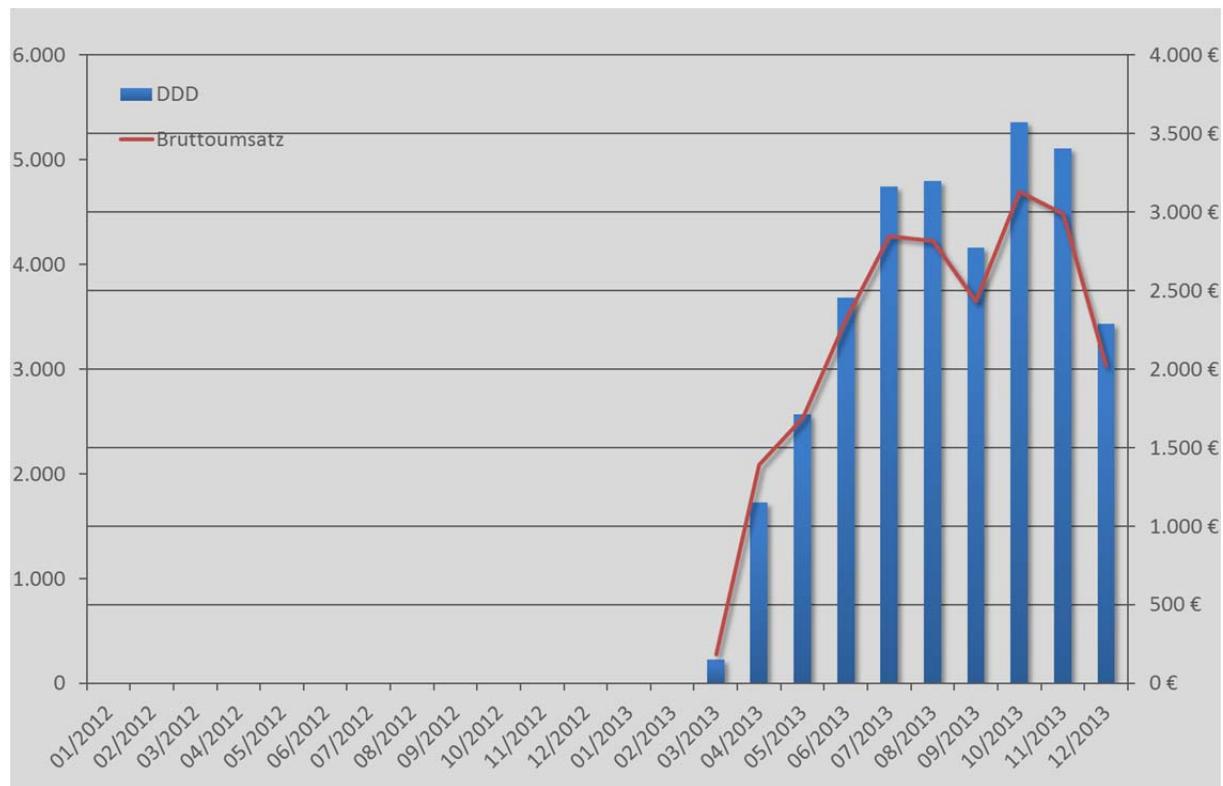


Abbildung 35: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Nomegestrolacetat + Estradiol (Hormontherapie) nach Monaten (2012-2013)

4.13 Pasireotid

Handelsname: Signifor®
Indikation: Morbus Cushing
ATC-Code: H01CB05
Darreichungsform: Injektionslösung

Hersteller: Novartis Pharma
Zulassung: Juni 2012
DDD: 1,2 mg

Hintergrundinformationen: siehe Seite 211

Bewertung

Pasireotid ist ein *Orphan Drug* aus der Gruppe der Somatostatin-Analoga, welches für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Cushing indiziert ist, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen ein chirurgischer Eingriff fehlgeschlagen ist. Die empfohlene Anfangsdosierung beträgt 0,6 mg als subkutane Injektion zweimal täglich. Zwei Monate nach Beginn der Behandlung sollte bei den Patienten der klinische Nutzen beurteilt werden. Patienten mit einer signifikanten Abnahme des freien Cortisol im Urin sollten so lange behandelt werden, wie der Nutzen anhält. Bis zur Markteinführung von Signifor® bestand die erfolgreiche Therapie des Morbus Cushing aus der chirurgischen Entfernung des Tumors oder der Nebennieren. Die bis dato unternommenen Behandlungsversuche mit Ketoconazol, Cabergolin oder Mifepriston erfolgten ausschließlich *Off-Label*.

Ende 2014 erteilte die Europäische Kommission für Signifor® auch die Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Akromegalie, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder nicht kurativ erfolgreich war, und die unter der Behandlung mit einem anderen Somatostatin-Analogon, beispielsweise Lanreotid oder Octreotid, unzureichend kontrolliert sind. Hier beträgt die empfohlene Anfangsdosierung 40 mg Pasireotid alle vier Wochen. Bei Patienten, bei denen nach dreimonatiger Behandlung mit Signifor® mit 40 mg GH und IGF-1-Plasmaspiegel nicht vollständig kontrolliert sind, kann die Dosis auf maximal 60 mg erhöht werden.

Die Wirkung des Somatostatin-Analogons beruht auf einer Hemmung der Hormonfreisetzung durch Adrenocorticotropes-Hormon(ACTH)-produzierende Hypophysenadenome, wodurch der Cortisol-Spiegel gesenkt und klinische Symptome der Krankheit vermindert werden. Zulassungsrelevante Daten lieferte eine randomisierte Doppelblindstudie mit insgesamt 162 Morbus Cushing-Patienten, bei denen entweder ein rezidivierender oder nicht-operabler Morbus Cushing diagnostiziert worden war. Primärer Endpunkt dieser Studie war der Anteil der Patienten, die nach sechsmonatiger Therapie einen normalisierten Cortisol-Spiegel im Urin aufwiesen. Die Behandlung wurde im Anschluss als *open-label* für die nächsten sechs Monate weitergeführt. 12 der 82 Patienten (15 Prozent) aus dem Behandlungsarm mit 600 µg Pasireotid und 21 der 80 Patienten (26 Prozent) aus dem Behandlungsarm mit 900 µg Pasireotid erreichten den primären Endpunkt. Die mediane urinäre Cortisolausscheidung hatte bereits nach einer zweimonatigen Behandlung um die Hälfte abgenommen. Das Niveau konnte in beiden Behandlungsarmen bis zum Studienende nach zwölf Monaten gehalten werden.

In der Studie kam es bei der Hälfte der Patienten zu Nebenwirkungen 3. oder 4. Grades. Unter dem neuen Wirkstoff wurden häufiger Hyperglykämien diagnostiziert, weswegen der Blutzucker bei den behandelten Patienten regelmäßig kontrolliert werden sollte. Auch wird eine klinische Überwachung der Herzfrequenz vor allem zu Behandlungsbeginn bei den Patienten empfohlen, die Pasireotid zusammen mit Bradykardie-auslösenden Arzneimitteln bekommen (Betablocker, Anticholinergika,

Calciumkanalblocker, Antiarrhythmika). Gleichermaßen gilt für Patienten, die zusätzlich Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern.

Die Zulassung des Wirkstoffes zur Behandlung der Akromegalie beruht auf einer Pivotalstudie. In dieser klinischen Untersuchung wurden die Patienten auf zwei Pasireotid-Interventionsgruppen (doppelblind, 40 oder 60 mg) und eine Kontrollgruppe, in der die bisherige Behandlung mit einem Somatostatin-Analogon fortgesetzt wurde, aufgeteilt. Insgesamt betrug die Behandlungsdauer 24 Wochen. Primärer Endpunkt dieser Studie war der Anteil der Patienten mit biochemischer Kontrolle – definiert als ein Wachstumshormon-(GH)Wert < 2,5 µg/l und Normalisierung des für Geschlecht und Alter adjustierten Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor (IGF)-1-Wertes im Serum nach 24 Wochen. Den primären Endpunkt erreichten 15 Prozent aus der 40 mg-Verum-Gruppe und 20 Prozent aus der 60 mg-Verum-Gruppe (vs. null Prozent aus der aktiven Kontrollgruppe). Auch hinsichtlich der Veränderung der Kopfschmerzsymptomatik gab es einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Interventionsgruppen. Bei den anderen Akromegalie-Symptomen wie beispielsweise Fatigue, Parästhesie, Osteoarthralgie oder Ringgröße gab es allerdings keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur aktiven Kontrollgruppe.

Für Morbus Cushing-Patienten, bei denen die Behandlung mit Pasireotid angezeigt ist, da ein chirurgischer Eingriff keine Option darstellt oder bei denen ein chirurgischer Eingriff fehlgeschlagen ist, konstatierte der G-BA in seinem Beschluss vom 6. Dezember 2012 das **Ausmaß des Zusatznutzens als gering**. Begründet sieht der G-BA seine Entscheidung darin, dass derzeit noch keine Aussage zum Endpunkt *Gesamtüberleben* getroffen werden kann. Eine dauerhafte Senkung des pathologisch erhöhten Serum-Cortisolspiegels sei nach Auffassung des G-BA zwar patientenrelevant, aufgrund der begrenzten Studiendauer liegen jedoch keine Daten vor, die eine Nachhaltigkeit des Effektes zeigen und eine Bewertung von Pasireotid für die Langzeitanwendung zulassen. Ferner führt der G-BA an, dass ein hoher Anteil an Patienten nicht oder nicht ausreichend auf die Therapie mit Pasireotid anspricht (*Non-Responder*). So war neben dem Auftreten unerwünschter Ereignisse ein unbefriedigendes Therapieansprechen der häufigste Grund für einen Studienabbruch gemäß *Intention-To-Treat*-Prinzip.

Zu der gleichen Bewertung kam der Ausschuss bei dem Indikationsgebiet „Akromegalie“. Auch hier konstatierte der G-BA das **Ausmaß des Zusatznutzens als gering** für Patienten, bei denen eine chirurgische Behandlung nicht erfolgreich war oder nicht in Frage kommt, und die auf eine Behandlung mit einem anderen Somatostatin-Analogon nicht ausreichend angesprochen haben. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen sieht der G-BA keine nachhaltige bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome oder eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Außerdem müssen die positiven Effekte bei der biochemischen Kontrolle und der Verbesserung der Kopfschmerzen abgewogen werden gegenüber den negativen Effekten der erhöhten Nebenwirkungen.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					Erstes Somatostatin-Analogon zur medikamentösen Behandlung des Morbus Cushing, weswegen kein Kostenvergleich durchgeführt wird
			Senkt den pathologisch erhöhten Cortisol-Plasmaspiegel und die damit verbundenen Krankheitsbeschwerden. Keine Daten zum Gesamtüberleben und zur Langzeitverträglichkeit vorhanden		
	Erstes Somatostatin-Analogon zur medikamentösen Behandlung des Morbus Cushing, wenn ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder fehlgeschlagen ist				

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
A	Keine Bewertung

Versorgungsanalyse

Im Beobachtungszeitraum erhielten insgesamt 18 TK-Versicherte (in der Mehrzahl weibliche Patienten zwischen 40 und 60 Jahre) mindestens eine Verordnung des *Orphan Drug* Pasireotid (Abbildung 37). Mit überschaubaren Verordnungszahlen (Abbildung 36) konnten Umsätze von bis zu 60.000 Euro im Monat generiert werden (Abbildung 38).

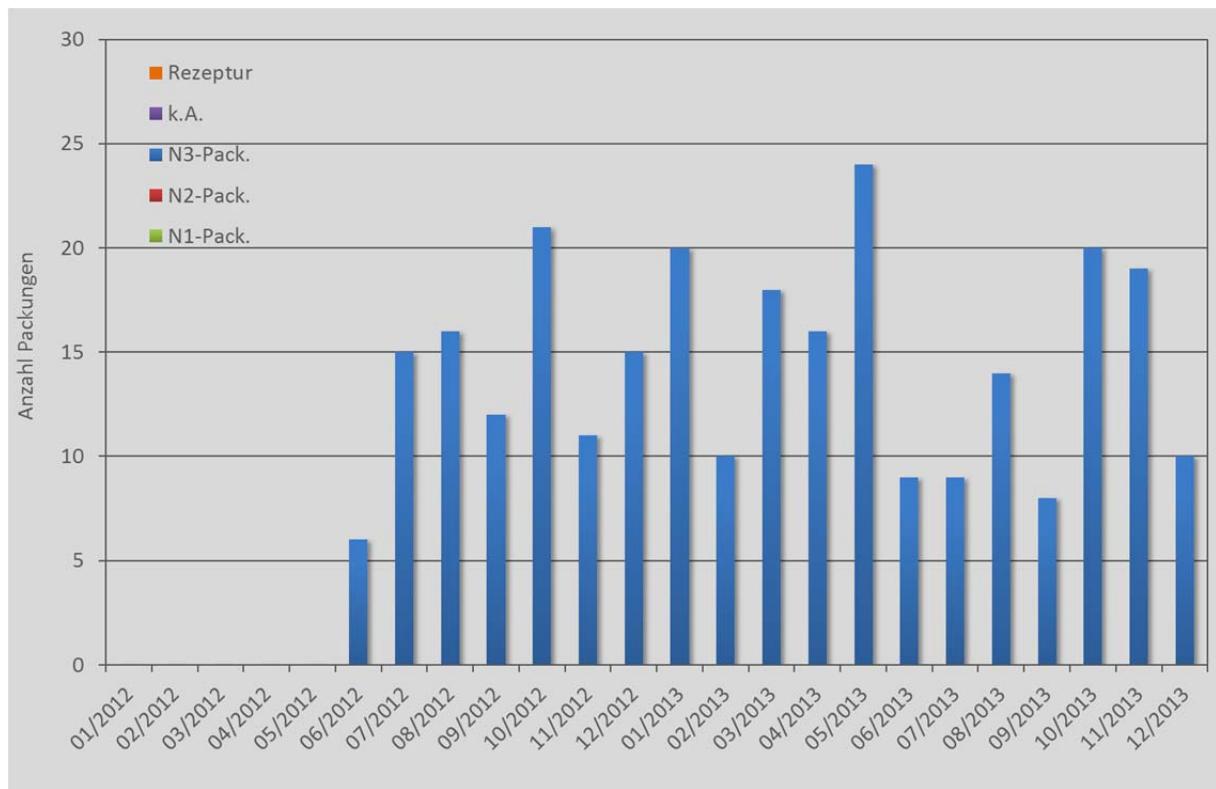


Abbildung 36: Anzahl verordneter Packungen Pasireotid je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)

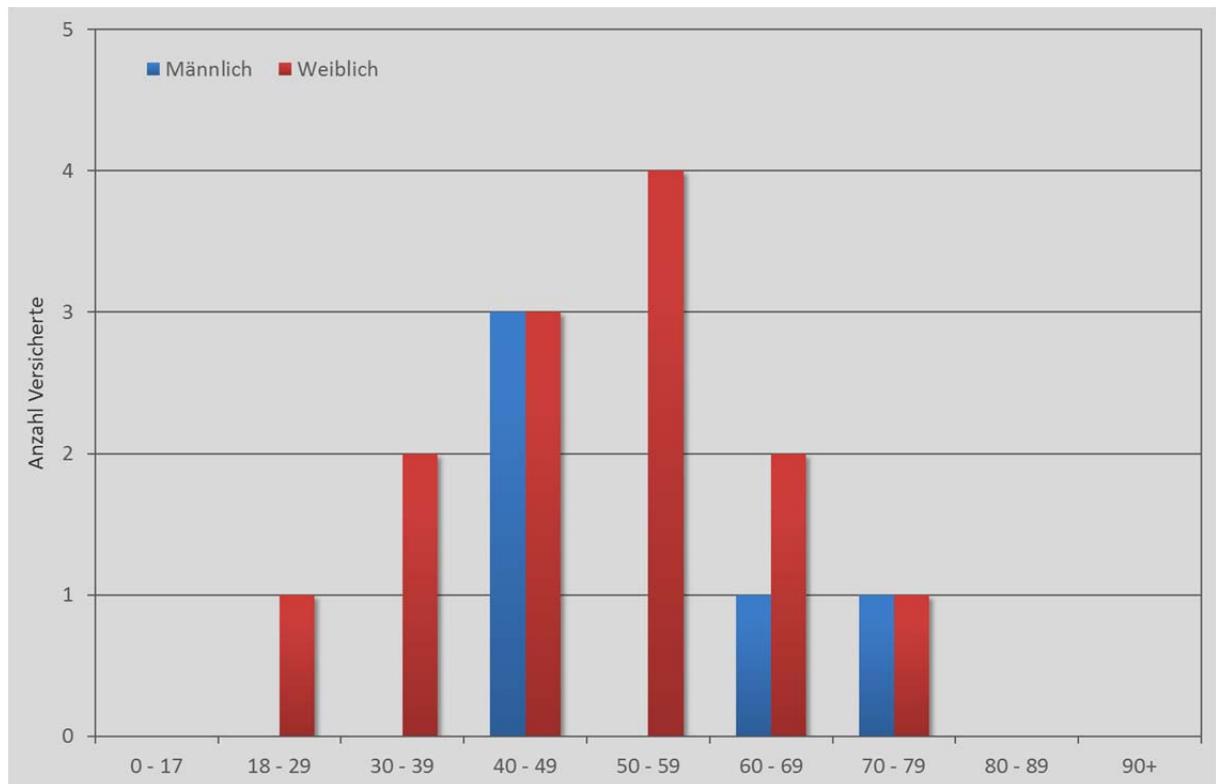


Abbildung 37: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Pasireotid nach Alter und Geschlecht (2013)

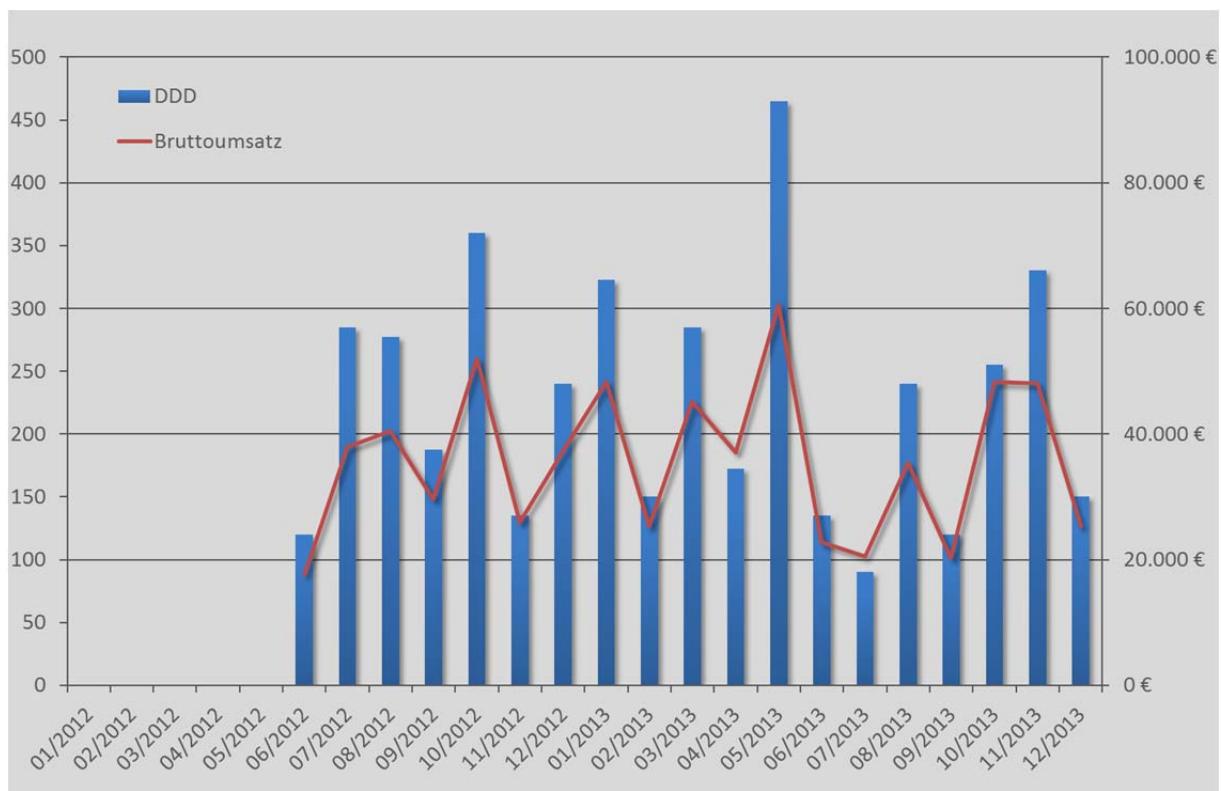


Abbildung 38: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Pasireotid nach Monaten (2012-2013)

4.14 Perampanel

Handelsname: Fycompa®	Hersteller: Eisai
Indikation: Epilepsie (Zusatztherapie fokale Anfälle)	Markteinführung: September 2012
ATC-Code: N03AX22	DDD: 8 mg
Darreichungsform: Filmtablette	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 216

Bewertung

Perampanel, zur pharmakotherapeutischen Gruppe der Antiepileptika gehörend, ist der erste Vertreter der selektiven, nicht-kompetitiven AMPA-Rezeptorantagonisten. Im Juli 2012 erfolgte die europaweite Zulassung von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsie-Patienten ab zwölf Jahren. In Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen muss der Wirkstoff bis zur gewünschten Erhaltungsdosis auftitriert werden. Die Einnahme erfolgt einmal täglich abends vor dem Schlafengehen.

In den drei Pivotalstudien, in denen Perampanel als zusätzliche Gabe zu anderen Antiepileptika verabreicht wurde, wurde als primärer Endpunkt die Verringerung der Anfallshäufigkeit um mindestens 50 Prozent untersucht. Unabhängig von der jeweiligen Perampanel-Dosis (8 oder 12 mg) konnte dies bei mehr als 30 Prozent der Studienteilnehmer erreicht werden. Damit ist der AMPA-Rezeptorantagonist in seiner Wirksamkeit und Verträglichkeit vergleichbar mit anderen Antikonvulsiva, die für die *Add-on*-Therapie eingesetzt werden.

Häufigste Nebenwirkungen in den klinischen Studien waren neben Schwindel und Somnolenz auch verändertes Essverhalten (erhöhter oder verminderter Appetit), Verwirrtheit, Angst, Aggressivität und Reizbarkeit.

Der Wirkstoff durchlief insgesamt zweimal die frühe Nutzenbewertung. In seinem ersten Beschluss vom 7. März 2013 konstatierte der G-BA dem neuen Wirkstoff einen **nicht belegten Zusatznutzen** im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lamotrigin oder Topiramat, wenn Lamotrigin als Basismedikation gegeben wurde). Als Konsequenz nahm der pU das Arzneimittel nach nur neun Monaten Marktzugehörigkeit wieder aus dem Handel und auf seinen Antrag wurde eine erneute Nutzenbewertung zu dem Wirkstoff Perampanel veranlasst. Auch in der zweiten Nutzenbewertung vom 6. November 2014 fiel das Urteil des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Ungunsten des neuen Wirkstoffes aus, trotz neuer, umfassender zweckmäßiger Vergleichstherapie mit insgesamt zehn – sowohl patentierten als auch generischen – Wirkstoffen.

Gerade für die Personen, die mit den bisher verfügbaren Therapien nicht optimal anfallsfrei eingestellt werden konnten, eröffnet sich durch die Markteinführung neuer Antiepileptika eine weitere Therapieoption. Mit Perampanel wurde im Jahr 2013 erneut ein Antiepileptikum vom Markt genommen, so dass Patienten, die möglicherweise zum ersten Mal eine für sie individuell optimale Behandlung erfahren, erneut vor dem Problem stehen. So sollten medizinische Fachgesellschaften stärker eingebunden werden, wenn es um die Bewertung und Entscheidungsfindung über den Zusatznutzen neuer (*Add-on*-)Medikamente zur Epilepsiebehandlung geht.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
			Wirksamkeit und Verträglichkeit liegen in einem ähnlichen Bereich wie für andere neue Antiepileptika		Kostenanalyse ist derzeit nicht möglich (Marktrücknahme Mitte 2013)
	Weitere Therapieoption, allerdings erster Vertreter seiner Wirkstoffklasse				

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
A/C	Variante ohne besonderen Stellenwert

Versorgungsanalyse

Die Verordnungszahlen von Perampanel (Fycompa®) stiegen nach seiner Markteinführung im September 2012 rasch an, erreichten ihr Maximum im April 2013 mit ca. 300 Packungen (ohne Normgrößen-Angabe) und sanken in den darauffolgenden Monaten leicht ab (Abbildung 39). Sie verteilten sich zu nahezu gleichen Teilen auf Männer und Frauen (Abbildung 40). Der höchste Umsatz mit mehr als 100.000 Euro wurde indes im Juli erreicht (Abbildung 41). Der pU hatte in seiner Pressemitteilung eine lückenlose Versorgung der bis dato mit diesem Antiepileptikum eingestellten Patienten zugesagt.

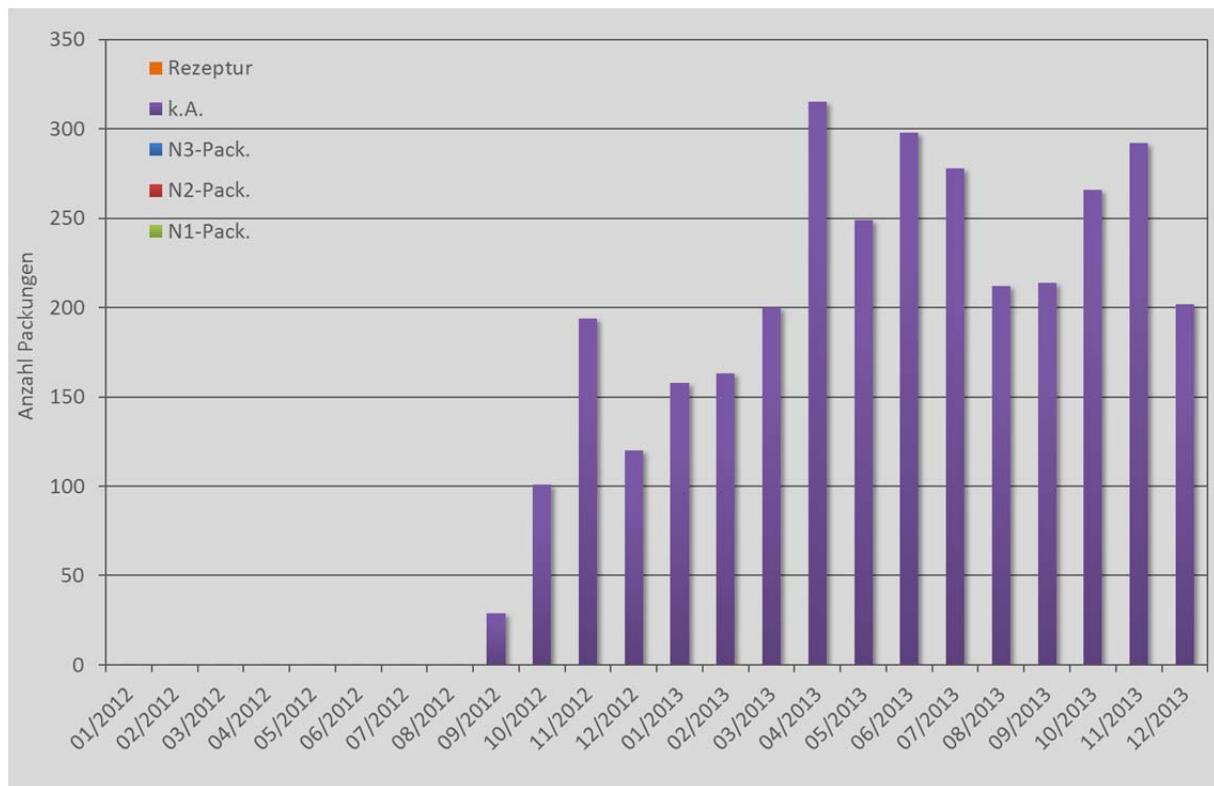


Abbildung 39: Anzahl verordneter Packungen Perampanel je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)

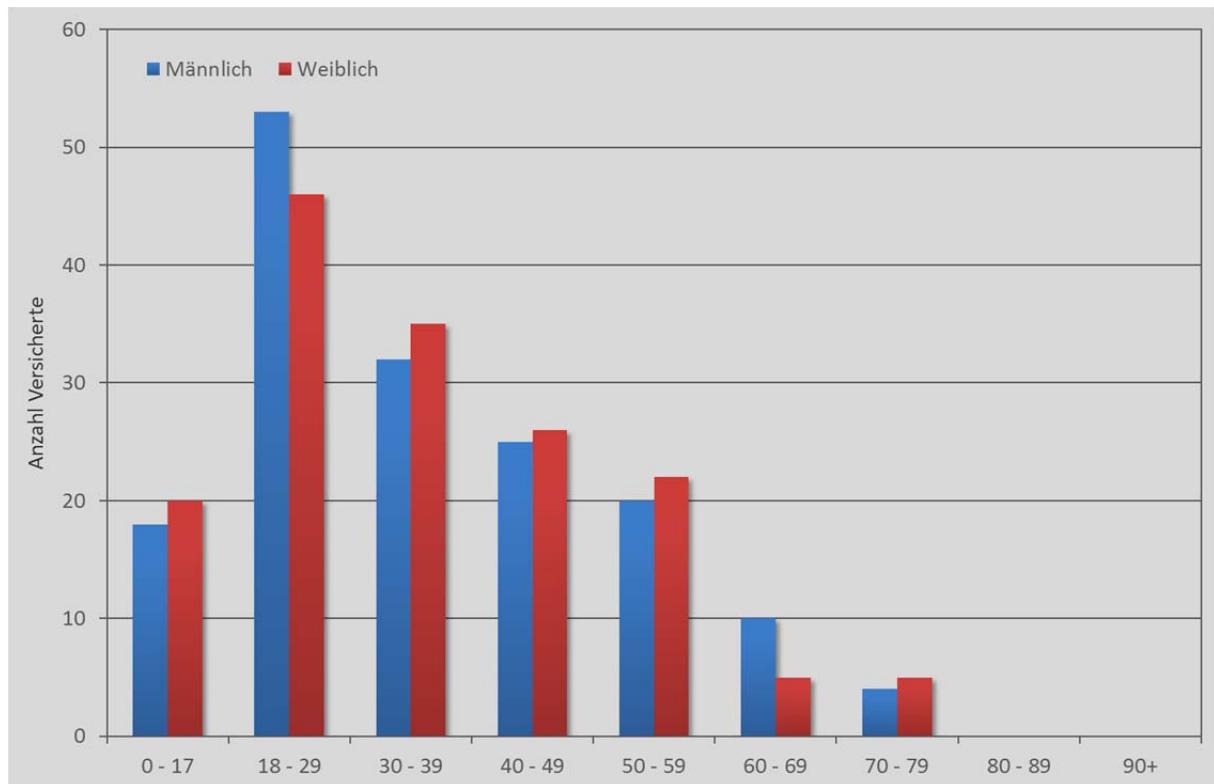


Abbildung 40: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Perampanel nach Alter und Geschlecht (2013)

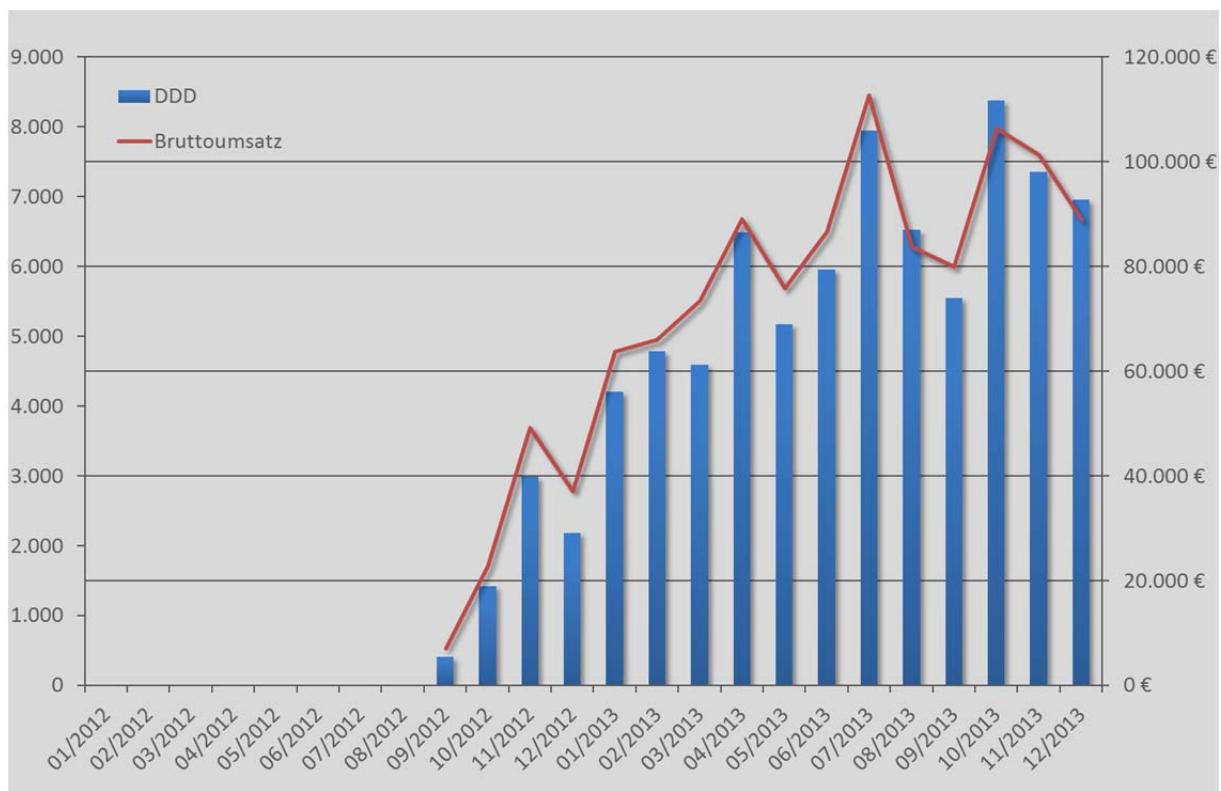


Abbildung 41: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Perampanel nach Monaten (2012-2013)

4.15 Pixantron

Handelsname: Pixuvri®	Hersteller: CTI Life Sciences Ltd.
Indikation: Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphome	Markteinführung: Dezember 2012
ATC-Code: L01DB11	DDD: 9,64 mg
Darreichungsform: Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 220

Bewertung

Pixantron ist eine zytotoxische DNA-interkalierende Substanz aus der Gruppe der Anthracyclinderivate, deren chemische Struktur sich von Mitoxantron ableitet. Sie soll die durch Anthracycline ausgelöste Kardiotoxizität vermindern. Pixoxantron ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL). Die Anwendung erfolgt als intravenöse Infusion unter Verwendung eines *In-Line*-Filters über einen Zeitraum von mindestens 60 Minuten.

In der für die Zulassung relevanten offenen, randomisierten kontrollierten Studie erhielten die Patienten mit aggressiven B-NHL, die nach 2 oder mehr vorangegangenen Chemotherapien rezidierten, entweder sechs Zyklen Pixantron oder ein anderes vom behandelnden Arzt ausgewähltes Zytostatikum – jeweils als Monotherapie. Mit Pixantron erreichten 20 Prozent der Patienten eine komplette Remission im Vergleich zu 5,7 Prozent im aktiven Kontroll-Arm. Das mediane progressionsfreie Überleben verlängerte sich durch Pixantron signifikant um 2,7 Monate. Eine genaue Bewertung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses dieses neuartigen Zytostatikums ist aus Sicht der EMA jedoch erst nach Vorlage der zusätzlich angeforderten Daten über Patienten mit einer vorangehenden Behandlung mit Rituximab möglich. Diese Daten sind notwendig, da in der Erstlinien-Therapie das Rituximab-CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)-Protokoll den Goldstandard stellt. Zudem weist die für die Zulassung vorlegte Studie weitere relevante Mängel auf, die ihre Aussagekraft stark einschränken. Bei Rezidiven werden Patienten, die aufgrund ihrer Komorbidität oder ihres Alters für eine autologe Blutstammzelltransplantation (ASCT) nicht geeignet sind, mit Regimen behandelt, in denen Rituximab mit anderen Zytostatika als in CHOP kombiniert wird, z.B. mit Cisplatin und Cytarabin in R-DHAP oder mit Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid in R-ICE. Im Falle eines erneuten Rezidivs können allerdings häufig die in der Erst- und Zweitlinie verwendeten Zytostatika nicht mehr verwendet werden, z.B. Anthracycline bei Erreichen der kumulativen Höchstdosis. Aus diesem Grund wurde die Zulassung des neuen Wirkstoffes auch mit der Auflage verknüpft, dass bis Juni 2015 eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie mit Pixantron-Rituximab versus Gemcitabin-Rituximab bei Patienten mit aggressivem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom durchgeführt wird, bei denen die Erstlinien-Therapie mit R-CHOP versagt hat und eine ASCT (Zweitlinie) nicht durchgeführt werden kann, oder bei denen eine ASCT versagt hat (Dritt- oder Viertlinie).

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Pixantron waren febrile und nicht-febrile Neutropenien sowie Thrombozytopenien.

Der G-BA wertet den **Zusatznutzen** von Pixantron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie u.a. mit Bleomycin, Cyclophosphamid, Etoposid etc.) als **nicht belegt**.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	Weitere Therapieoption		Stellenwert gegenüber den vorhandenen Therapieoptionen wegen fehlender Daten derzeit nicht feststellbar. Keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens		Teurer als vergleichende Therapieoptionen

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
C	Keine Bewertung

Versorgungsanalyse

Nach seiner Markteinführung im Dezember 2012 finden sich in den Routinedaten der TK erstmals im Februar 2013 Verordnungsdaten zu Pixantron (Pixuvri®) und zwar in erster Linie als Rezeptur abgerechnet (Abbildung 42). Trotz geringer Verordnungszahlen bei einer überschaubaren Versichertenzahl (im Beobachtungszeitraum erhielten nur insgesamt neun TK-Versicherte diesen Wirkstoff) (Abbildung 43), lagen die monatlichen Bruttoumsätze in der Spitze bei knapp 20.000 Euro (Abbildung 44).

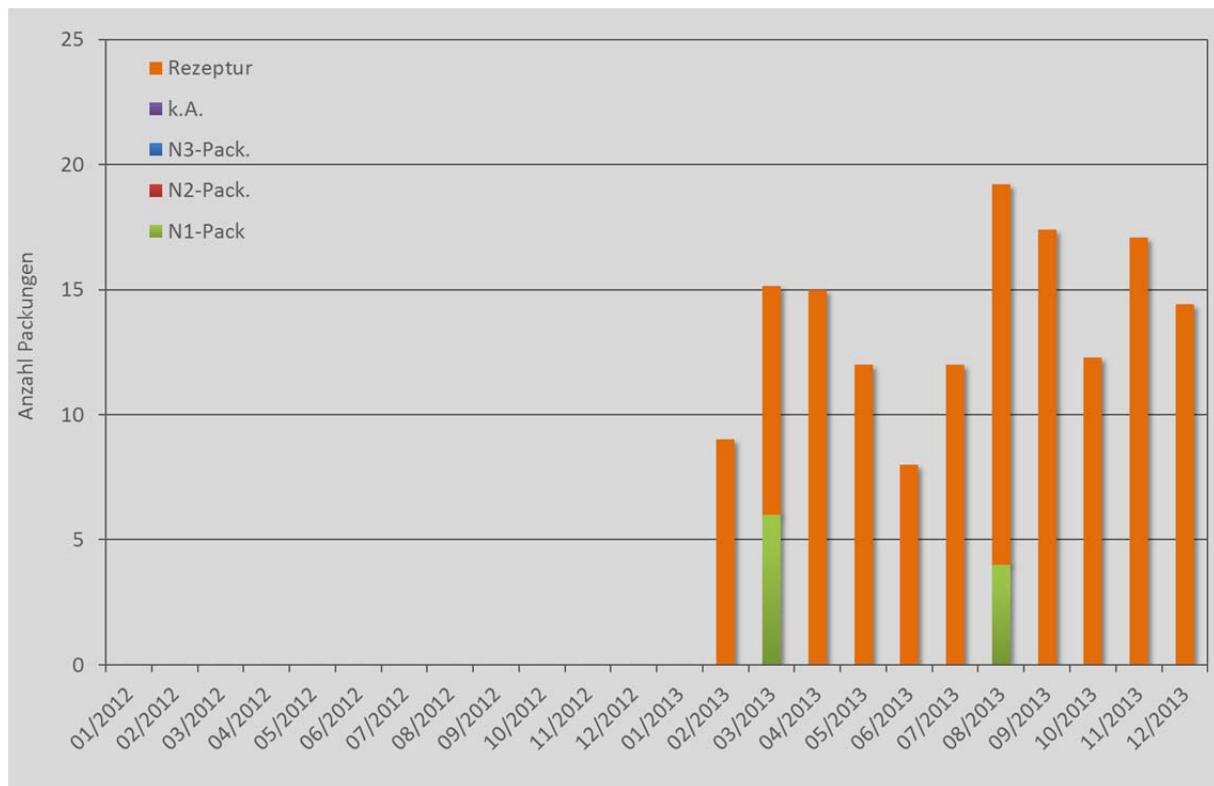


Abbildung 42: Anzahl verordneter Packungen Pixantron je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)

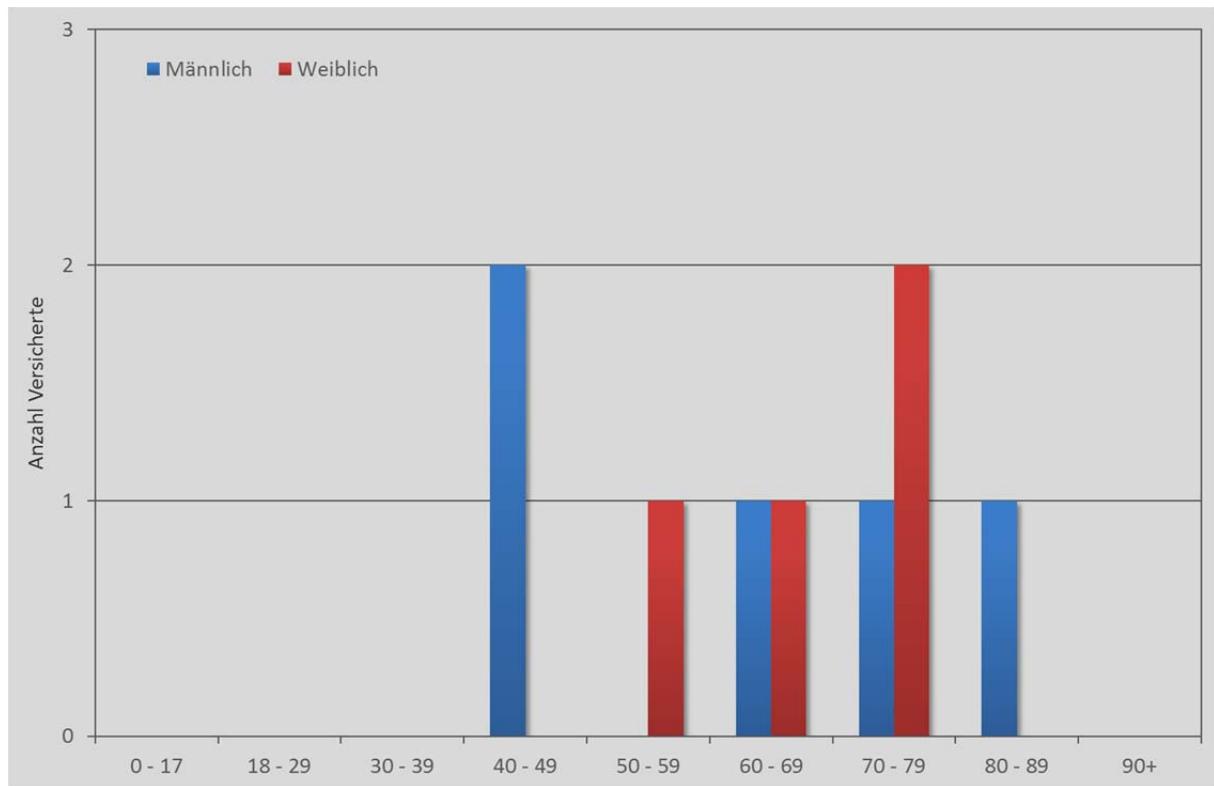


Abbildung 43: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Pixantron nach Alter und Geschlecht (2013)

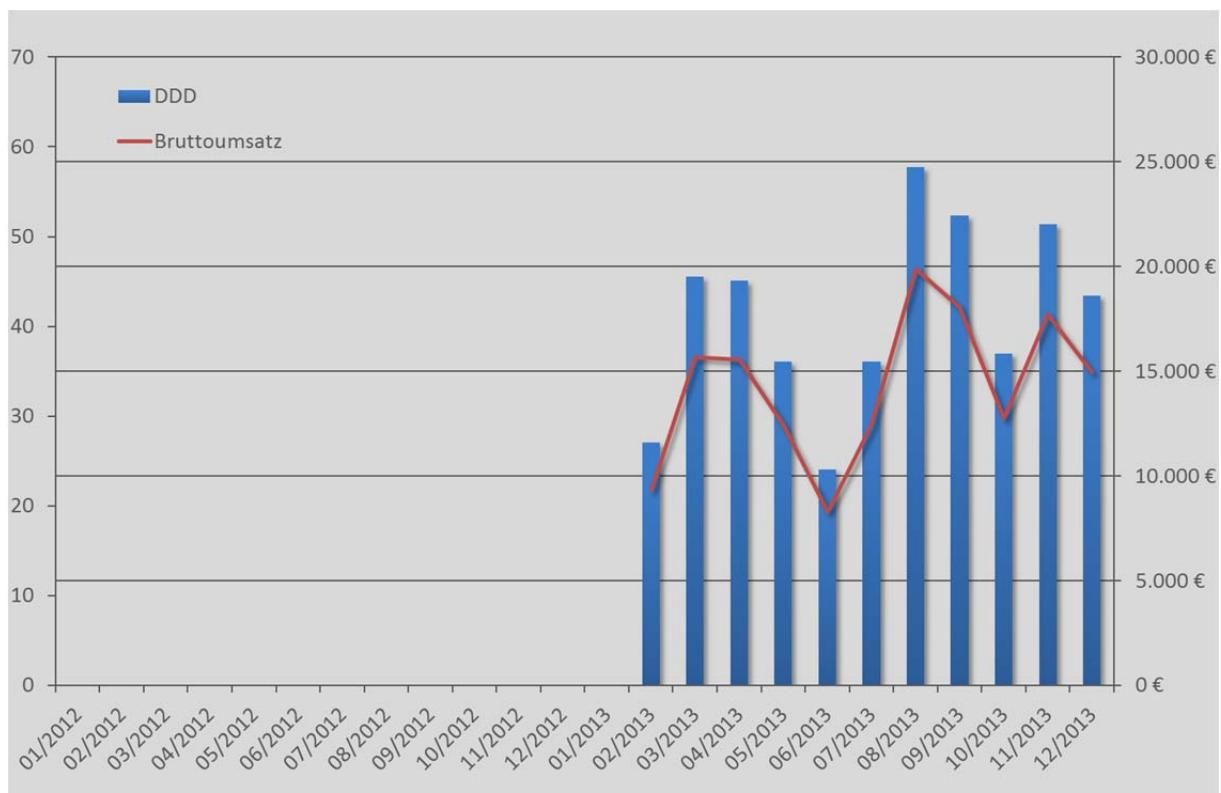


Abbildung 44: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Pixantron nach Monaten (2012-2013)

4.16 Rilpivirin

Handelsname: Edurant®	Hersteller: Janssen Cilag
Indikation: Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1	Markteinführung: Januar 2012
ATC-Code: J05AG05	DDD: 25 mg
Darreichungsform: Filmtablette	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 224

Bewertung

Nach Delavirdin, Efavirenz, Nevirapin und Etravirin ist Rilpivirin der fünfte Vertreter der nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), zugelassen für die antiretrovirale Kombinationsbehandlung von HIV-1-Infektionen bei antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einer Viruslast von maximal 100.000 RNA-Kopien/ml. Gilead Sciences bietet den Wirkstoff auch in fixer Kombination mit Emtricitabin und Tenofovir unter dem Handelsnamen Evipler® an, welche im Gegensatz zum Monotherapeutikum sowohl für antiretroviral-therapienaive wie auch für antiretroviral-therapieerfahrene Patienten zugelassen ist. Neben Atripla® (Kombinationspräparat bestehend aus Efavirenz, Emtricitabin + Tenofovir) steht damit ein weiteres *Single-Dose-Regime* zur Verfügung. Da in klinischen Studien Patienten mit einer Ausgangsviruslast von mehr als 100.000 Viruskopien/ml bei virologischem Versagen auch eine höhere Rate behandlungsbedingter Resistzenzen gegen NNRTI aufwiesen, wurde die Indikation von Rilpivirin auf die Behandlung von HIV-Patienten mit einer Viruslast von maximal 100.000 RNA-Kopien/ml beschränkt.

Rilpivirin wies hinsichtlich des primären Endpunktes in den beiden klinischen Studien – Anzahl der Patienten mit einer Viruslast unter 50 Kopien/ml nach 48 Wochen – eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Efavirenz auf, verbunden mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil. Der besseren Verträglichkeit steht allerdings auch eine höhere virologische Versagerrate (*Non-Response*) als unter Efavirenz gegenüber (7 Prozent (24 von 340) vs. 5 Prozent (18 von 338)). bzw. 13 Prozent (45 von 346) vs. 6 Prozent (21 von 344)).

Das Nebenwirkungsprofil fiel für die Rilpivirin-Gruppe deutlich günstiger aus, besonders hinsichtlich der neurologischen Nebenwirkungen Schlaflosigkeit, Depression und Müdigkeit, die häufig zum Abbruch der Standardtherapie führen.

Der G-BA sah für den Wirkstoff Rilpivirin gegenüber Efavirenz, jeweils in freier Kombination mit Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin, bei nicht vorbehandelten Patienten einen **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**. Bei der Bewertung der Fix-Kombination, bestehend aus Rilpivirin plus Emtricitabin plus Tenofovir, kam der G-BA bei der Gesamtschau der Ergebnisse zu einem ähnlichen Urteil und konstatierte gegenüber Efavirenz plus Emtricitabin plus Tenofovir ebenfalls einen **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** (G-BA, 2012a). Im Jahr 2014 durchlief die Fixkombination eine erneute Nutzenbewertung für die Erweiterung des Indikationsgebiets um antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne HIV-1 Mutationen, die bekanntermaßen mit Resistzenzen assoziiert sind. Für diese Indikation sah der G-BA den **Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle antiretrovirale Therapie) als **nicht belegt** an.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	Weitere Therapieoption				
			Bei nicht vorbehandelten HIV-Patienten kein signifikanter Vorteil im Vergleich beim virologischen Ansprechen. Aber geringfügig bessere neurologische Verträglichkeit		Kosten vergleichbar mit alternativer Therapieoption

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB-Bewertung
C	Keine Bewertung	Weitere Therapieoption

Versorgungsanalyse

Während direkt nach Markteinführung nur die N1-Packungsgröße von Rilpivirin (Edurant®) verordnet wurde, fanden sich im letzten Quartal 2013 fast ausschließlich N2-Packungen in den Verordnungsdaten, was durch eine Änderung in der Normgröße (von N1 auf N2) im September 2013 zu erklären ist (Abbildung 45). Nach Veröffentlichung des G-BA-Beschlusses am 05. Juli 2012, in welchem dem Nicht-Nukleosid-Reverse-Transkriptaseinhibitor ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen konstatiert wurde, gingen die Verordnungszahlen weiter nach oben und erzielten einen monatlichen Bruttoumsatz von bis zu 10.000 € (Abbildung 47). Versicherte mit mindestens einer Verordnung waren zu 88 Prozent männlichen Geschlechts und überwiegend Patienten im mittleren Alter (Abbildung 46).

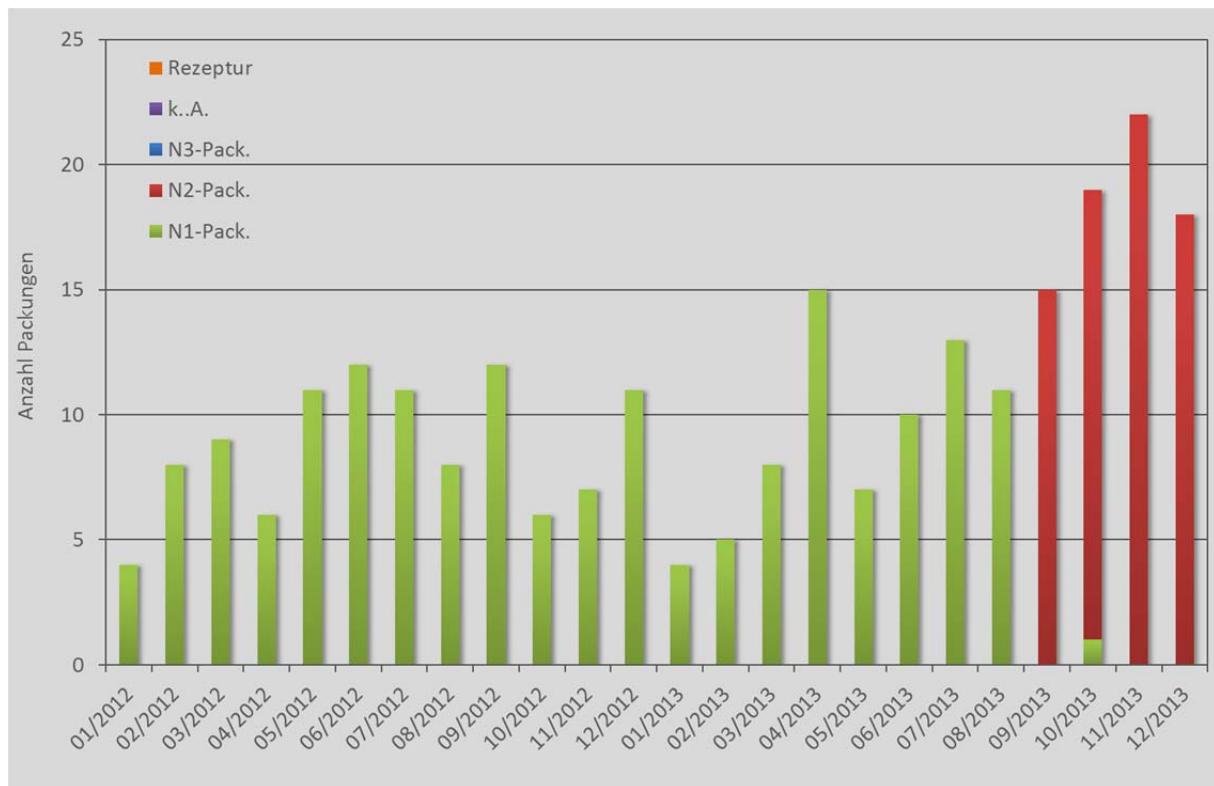


Abbildung 45: Anzahl verordneter Packungen Rilpivirin je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)

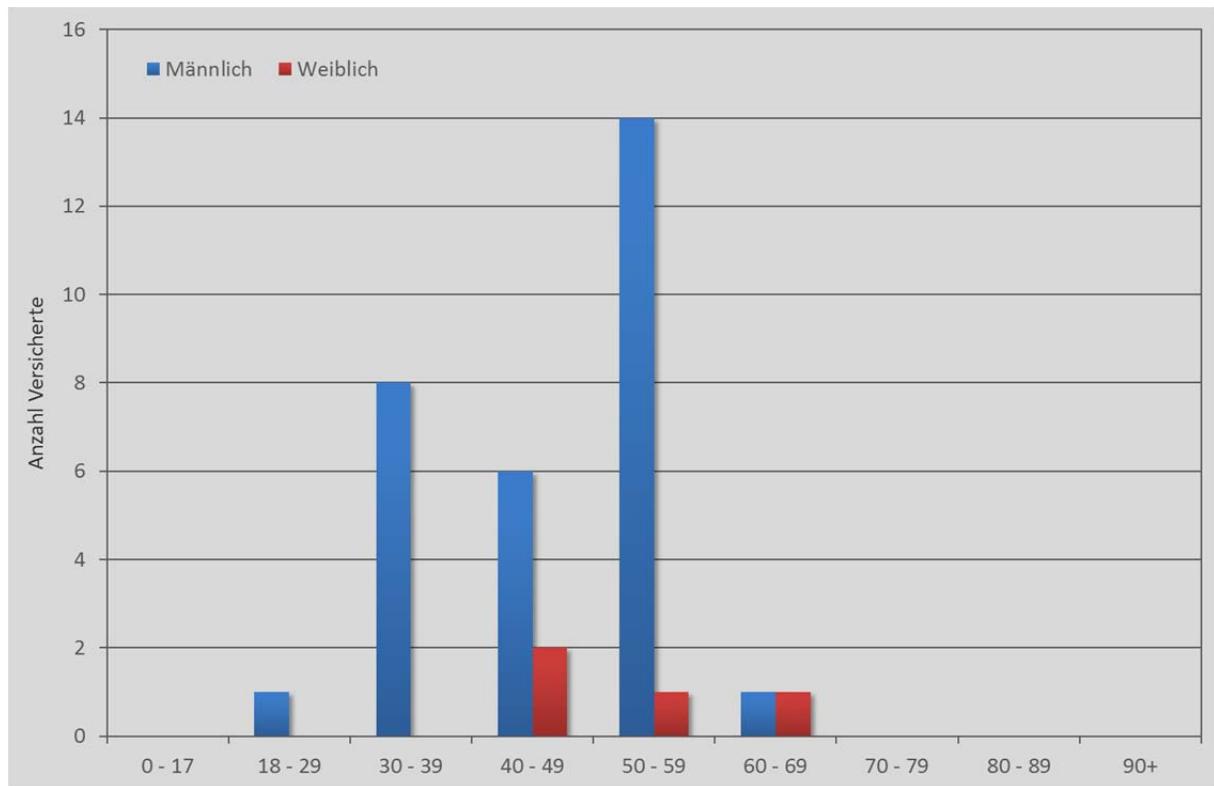


Abbildung 46: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Rilpivirin nach Alter und Geschlecht (2013)

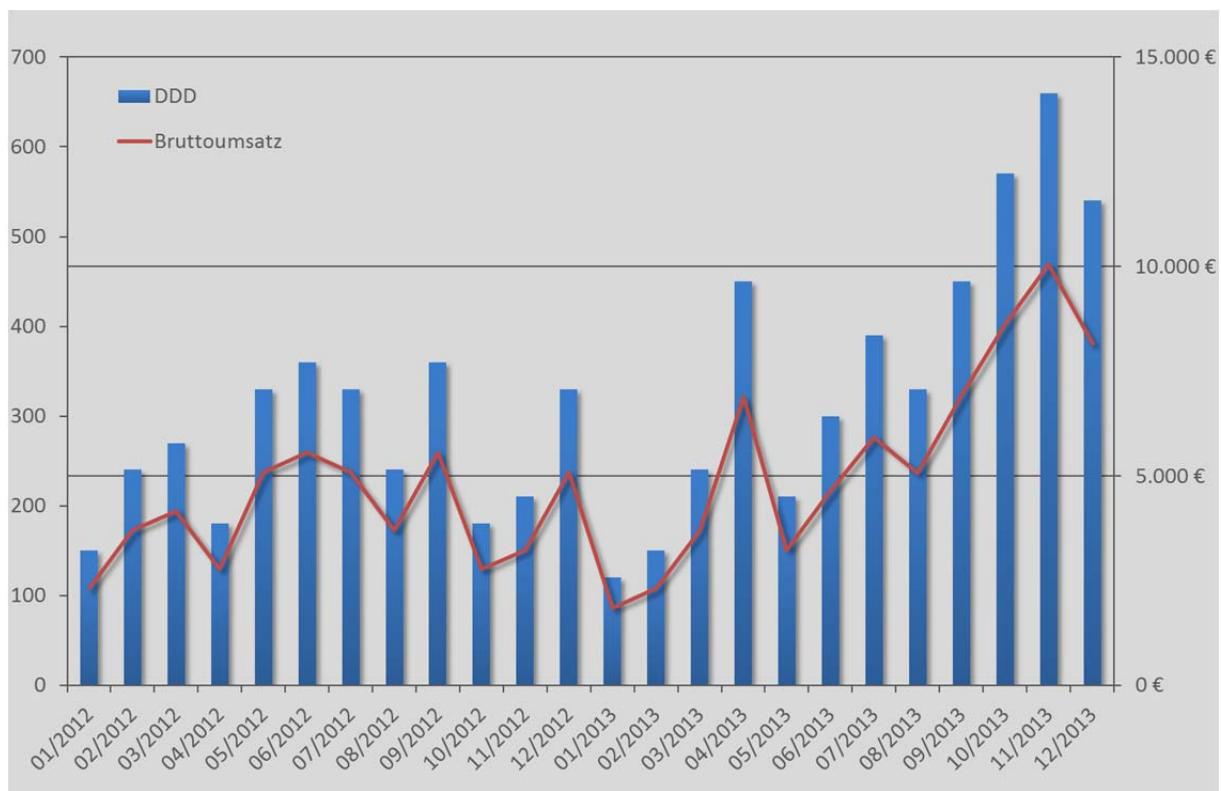


Abbildung 47: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Rilpivirin nach Monaten (2012-2013)

4.17 Ruxolitinib

Handelsname: Jakavi®
Indikation: Symptome der Myelofibrose u.a.
ATC-Code: L01XE18
Darreichungsform: Tablette

Hersteller: Novartis Pharma
Markteinführung: September 2012
DDD: 30 mg

Hintergrundinformationen: siehe Seite 230

Bewertung

Ruxolitinib ist ein oral einzunehmender, selektiver Hemmer der Janus-assoziierten Kinasen (JAK) 1 und 2. Die JAK leiten Signale von Zytokinen und Wachstumsfaktoren weiter, die für die Hämatopoese und die Immunfunktion wichtig sind. Die Dysregulation der JAK-Signalwege ist charakteristisch für die Myelofibrose. Mit dem JAK-Inhibitor Ruxolitinib wurde erstmals eine effektive medikamentöse Therapie zur Behandlung chronisch myeloproliferativer Erkrankungen wie der primären Myelofibrose als *Orphan Drug* zugelassen. Mittlerweile steht der Wirkstoff auch für die Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera zur Verfügung, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind.

Die Myelofibrose ist eine bösartige hämatologische Erkrankung, für deren Pathogenese erworbene Mutationen in der hämatopoetischen Stammzelle mit Störungen der Signaltransduktion, klonaler Myeloproliferation und abnormer Zytokinexpression verantwortlich gemacht werden. Sie kann primär (primäre Myelofibrose, PMF) oder sekundär, z.B. infolge einer Polycythaemia vera oder Essentiellen Thrombozythämie (Post-PV-MF, Post-ET-MF) auftreten. Sie geht mit fortschreitender Fibrosierung des Knochenmarks einher und beruht auf einer Fehlfunktion hämatopoetischer Stammzellen. So ist die allogene Stammzelltransplantation – entweder mit einem Familien- oder einem Fremdspender durchgeführt – nach wie vor die einzige Therapie mit kurativem Charakter, die jedoch mit einer nicht unerheblichen Morbidität und Mortalität belastet ist.

Für die Zulassung wurden zwei randomisierte Phase-III-Studien eingereicht: eine doppelblinde placebokontrollierte Studie (COMFORT-I) und eine offene Studie gegen die beste verfügbare Therapie (COMFORT-II). In die Studien aufgenommen wurden Patienten mit PMF oder Post-PV/ET-MF. Primärer Endpunkt war die Verringerung der Milzgröße um mindestens 35 Prozent im Vergleich zum Ausgangswert. In den klinischen Studien reduzierte Ruxolitinib die Milzgröße signifikant bei ca. einem Drittel der Patienten und verminderte symptomatische Veränderungen der Krankheit wie beispielsweise Müdigkeit, Schwäche, Bauchschmerzen, Kachexie, Gewichtsverlust, Juckreiz, nächtliche Schweißausbrüche und Knochenschmerzen. Eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens unter dem Wirkstoff wurde in beiden Studien nicht nachgewiesen. Auch traten nach dem Absetzen der Medikation die Symptome der Myelofibrose wieder auf.

Der positiven Wirkung stand das erhöhte Risiko schwerer hämatologischer Nebenwirkungen (Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie) sowie ein erhöhtes Infektionsrisiko (Herpes zoster, Harnwegsinfektionen) entgegen. Weitere Nebenwirkungen sind Blutungen und der Anstieg von Transaminasen.

In der ersten Nutzenbewertung im März 2013 ergab die Quantifizierung des Zusatznutzens durch den G-BA einen **geringen Zusatznutzen** für Ruxolitinib. In seiner zweiten Nutzenbewertung im November 2014 – der Umsatz des Medikaments hatte die im AMNOG festgelegte Umsatzgrenze von 50 Mio. Euro überschritten, so dass ein erneutes Verfahren eingeleitet werden musste – stellte der G-BA fest, dass die vorliegenden Daten für Ruxolitinib einen Anhaltspunkt für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber *Best Supportive Care* geben.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					Erstes Arzneimittel für die Behandlung verschiedener Formen der Myelofibrose. Aus diesem Grund wird kein Kostenvergleich angestellt
			Für Patienten mit Myelofibrose: Verringerung der Milzgröße und Verbesserung der Allgemeinsymptome		
	Erstes Arzneimittel für die Behandlung verschiedener Formen der Myelofibrose				

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB-Bewertung
A	Keine Bewertung	Beschränkung auf Patienten mit einer fortgeschrittenen PMF oder Post-PV/ET-MF

Versorgungsanalyse

Insgesamt 214 TK-Versicherte (davon 64 Prozent Männer, überwiegend in der Altersgruppe der 70- bis 80-Jährigen) erhielten im Beobachtungszeitraum mindestens eine Verordnung mit dem Wirkstoff Ruxolitinib (Abbildung 49). Nach der Markteinführung stiegen die Verordnungszahlen relativ konstant an (Abbildung 48). Im umsatzstärksten Monat (Dezember 2013) wurden mit Jakavi® gut 650.000 Euro erzielt (Abbildung 50).

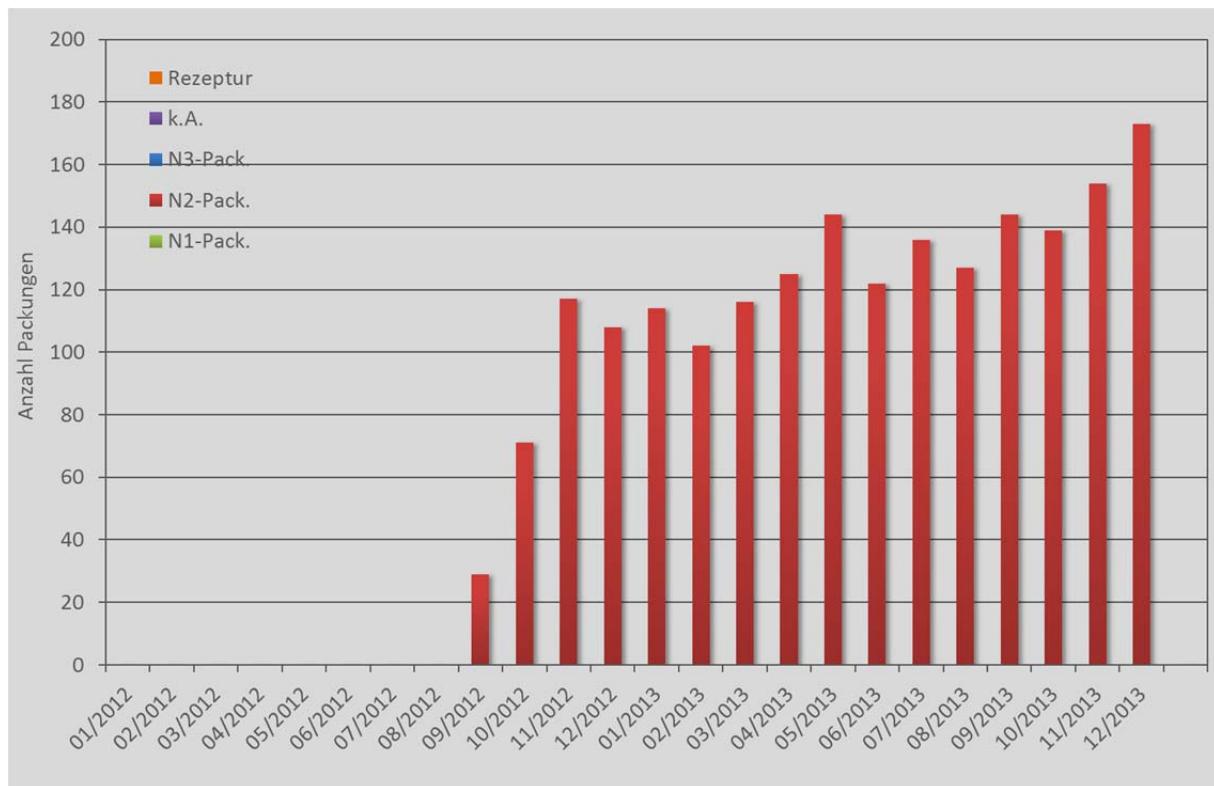


Abbildung 48: Anzahl verordneter Packungen Ruxolitinib je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)

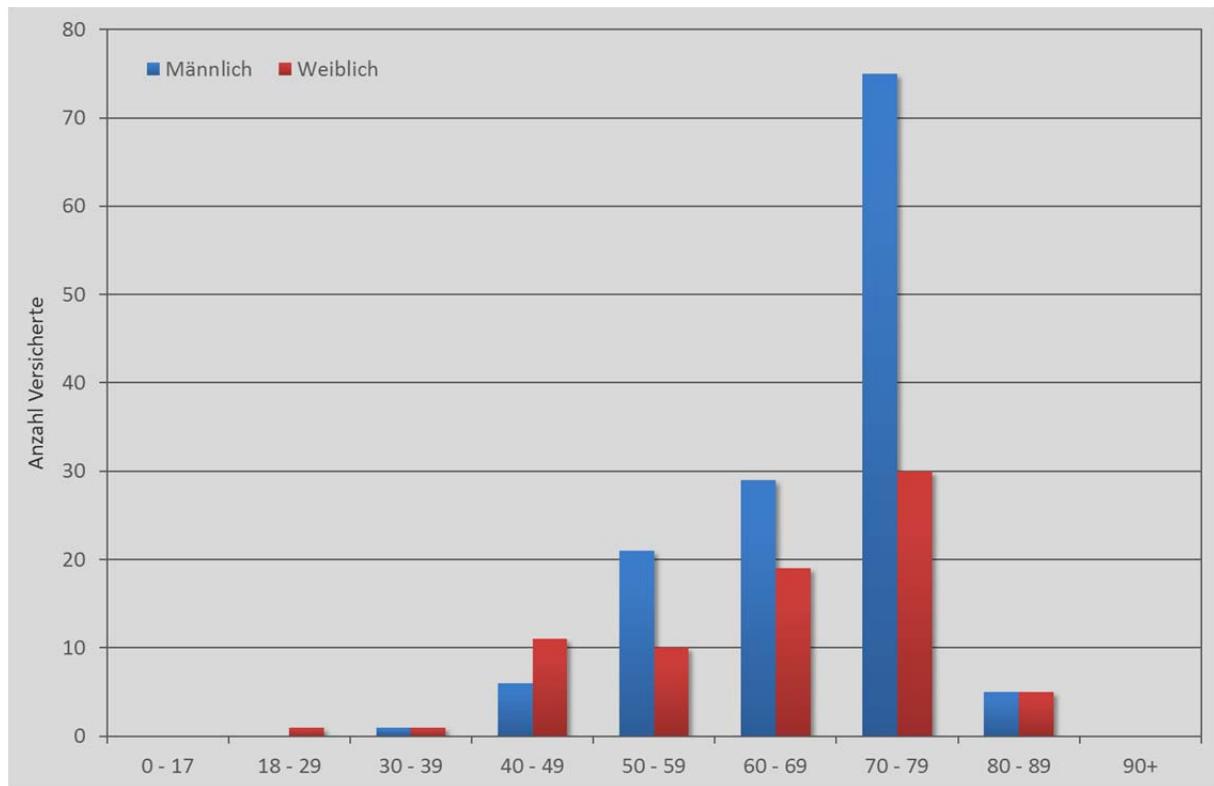


Abbildung 49: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Ruxolitinib nach Alter und Geschlecht (2013)

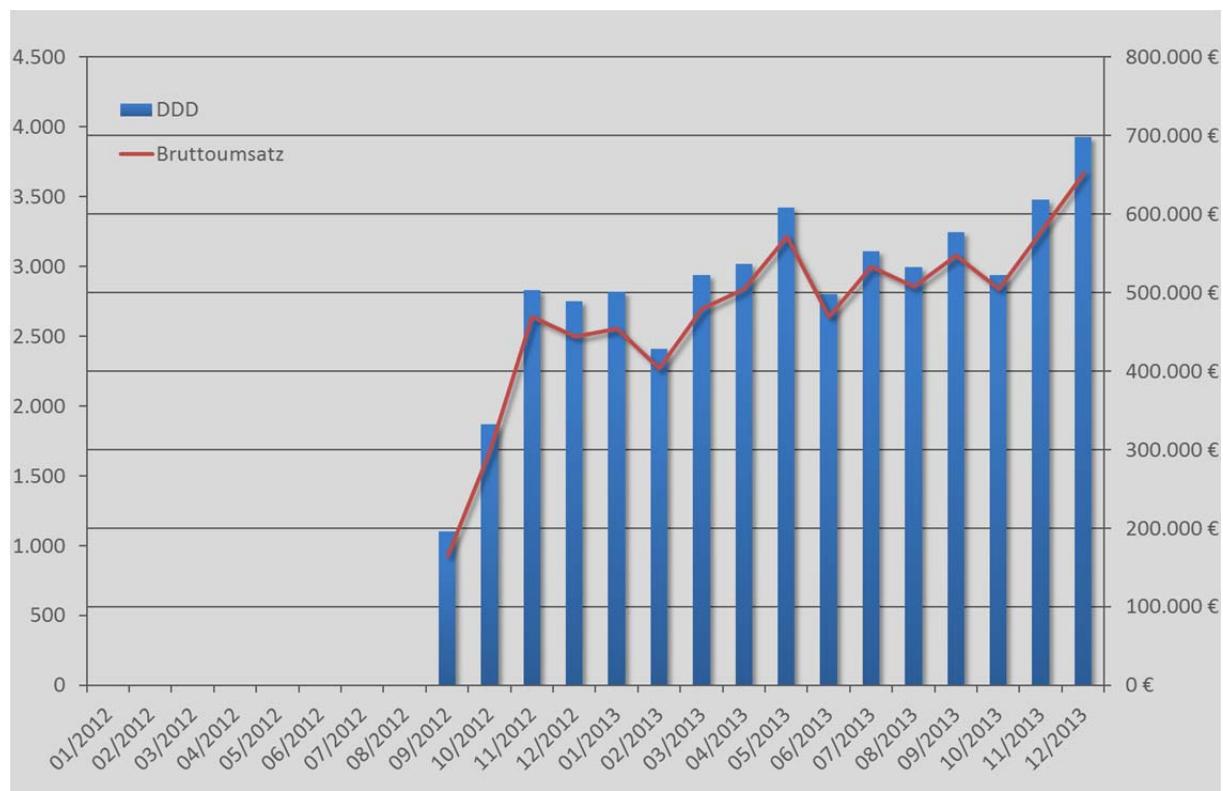


Abbildung 50: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Ruxolitinib nach Monaten (2012-2013)

4.18 Tegafur + Gimeracil + Oteracil

Handelsname: Teysuno®
Indikation: Magenkarzinom
ATC-Code: L01BC73
Darreichungsform: Hartkapsel

Hersteller: Nordic Pharma
Markteinführung: Juli 2012
DDD: 67,5 mg bezogen auf Tegafur

Hintergrundinformationen: siehe Seite 235

Bewertung

Das oral einsetzbare Kombinationspräparat Teysuno®, bestehend aus den Wirkstoffen Tegafur, Gimeracil und Oteracil, wurde zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom in Kombination mit Cisplatin zugelassen. Tegafur ist wie der Wirkstoff Capecitabin ein *Prodrug* von 5-Fluorouracil und wird schon länger in der Onkologie eingesetzt. Die beiden anderen Wirkstoffe sollen dabei für eine bessere Wirksamkeit und gastrointestinale Verträglichkeit – vor allem durch Verminderung von Diarrhöen – der zytostatischen Behandlung sorgen. Beide Substanzen sind spezifische Hemmstoffe von Enzymen: Gimeracil hemmt die Dihydropyrimidindehydogenase und verlangsamt so den Abbau von 5-FU im Körper. Oteracil hemmt die Orotatphosphoribosyltransferase und senkt damit die Aktivität von 5-FU in der Magen-Darm-Mukosa.

Für die europäische Zulassung relevante Daten lieferte die FLAGS-Studie. In dieser offenen, randomisierten und aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Teysuno® im Vergleich zu 5-FU, jeweils in Kombination mit Cisplatin, untersucht. Patienten, die in diese Studie aufgenommen wurden, wiesen ein fortgeschrittenes Magen- oder gastroösophageales Adenokarzinom auf und waren in diesen Indikationen noch nicht mit einer Chemotherapie behandelt worden. Primärer Endpunkt dieser Studie war die Überlegenheit im Gesamtüberleben der Dreifachkombination + Cisplatin im Vergleich zu 5-FU + Cisplatin. Das Überleben wurde definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum Todestag.

Bei vergleichbarer Wirksamkeit in Bezug auf das mediane Gesamtüberleben (8,6 Monate in der Verum-Gruppe vs. 7,9 Monate im Kontroll-Arm) zeigten sich signifikante Sicherheitsvorteile unter der Dreifachkombination + Cisplatin gegenüber 5-FU + Cisplatin (Neutropenie 32,3 Prozent vs. 63,3 Prozent, Stomatitis 1,3 Prozent vs. 13,6 Prozent, Hypokaliämie 3,6 Prozent vs. 10,8 Prozent, therapiebedingte Todesfälle 2,5 Prozent vs. 4,9 Prozent).

Weil der pU keine vollständigen Angaben zum medizinischen Zusatznutzen aufzeigen konnte, ist gemäß Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses für Teysuno® ein **Zusatznutzen** im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Zweifachkombination von Cisplatin mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin) **nicht belegt**.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	Weitere Therapieoption				Teurer als vergleichbare Therapiealternativen
			Kein Vorteil im Gesamtüberleben, aber bessere Verträglichkeit im Vergleich zur intravenösen Infusionstherapie		

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
B	Keine Bewertung

Versorgungsanalyse

Die fixe Kombination aus Tegafur, Gimeracil und Oteracil (Teysuno®) wurde im Jahr 2013 nur insgesamt 19 TK-Versicherte verordnet (Abbildung 52). Dementsprechend überschaubar waren die Verordnungszahlen (Abbildung 51). Die erzielten Monatsumsätze lagen zwischen 1.000 und 3.000 Euro (Abbildung 53).

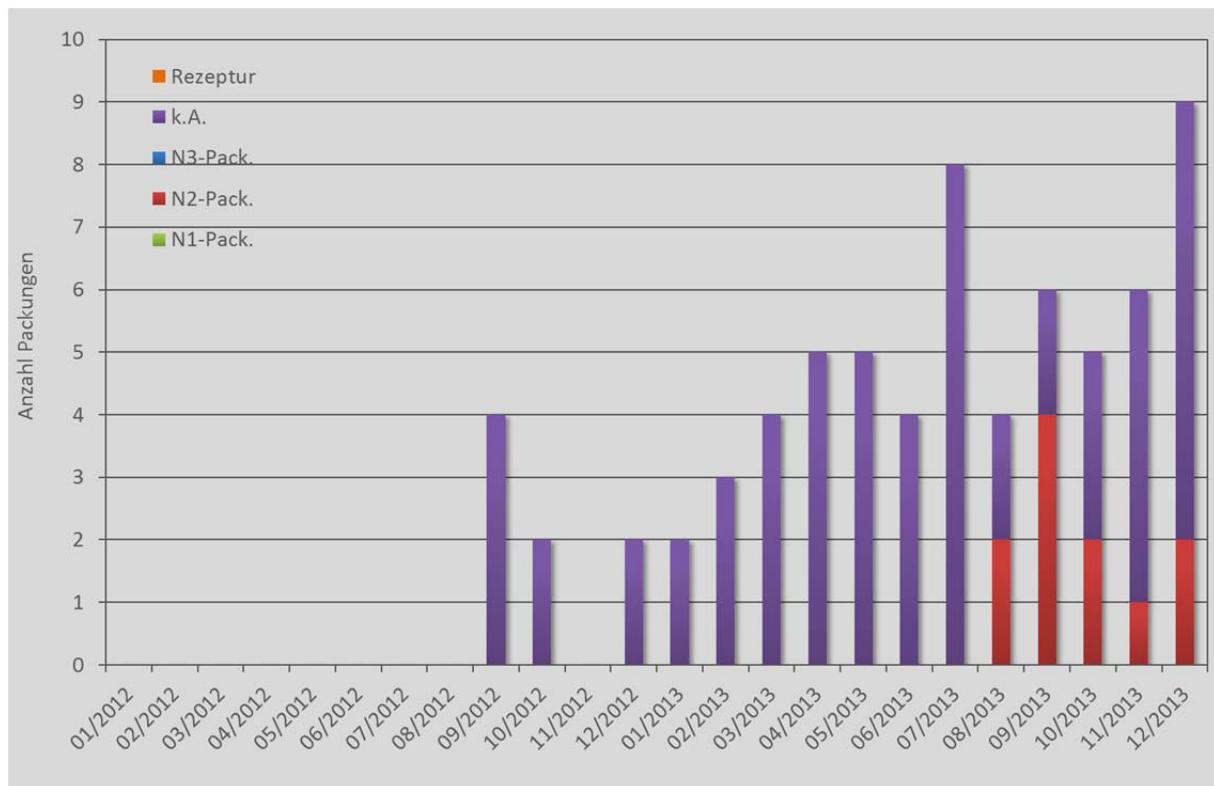


Abbildung 51: Anzahl verordneter Packungen Tegafur + Gimeracil + Oteracil je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)

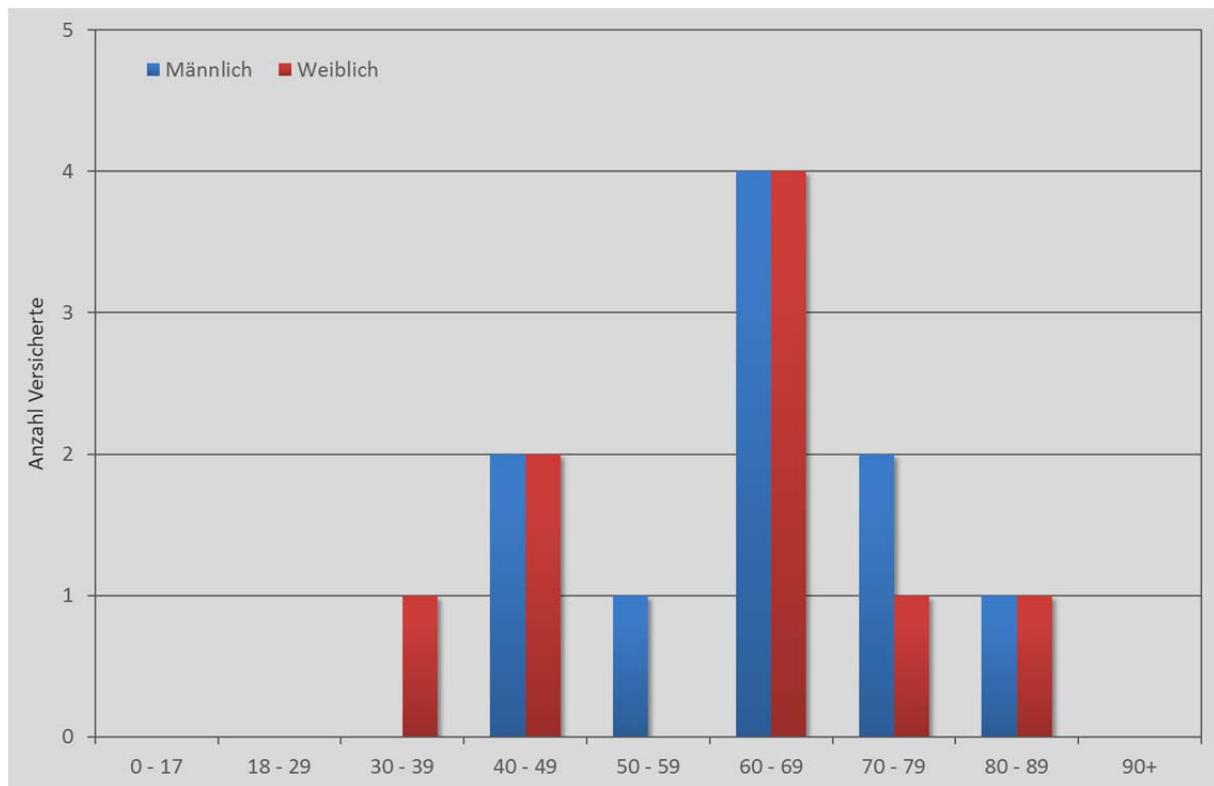


Abbildung 52: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Tegafur + Gimeracil + Oteracil nach Alter und Geschlecht (2013)

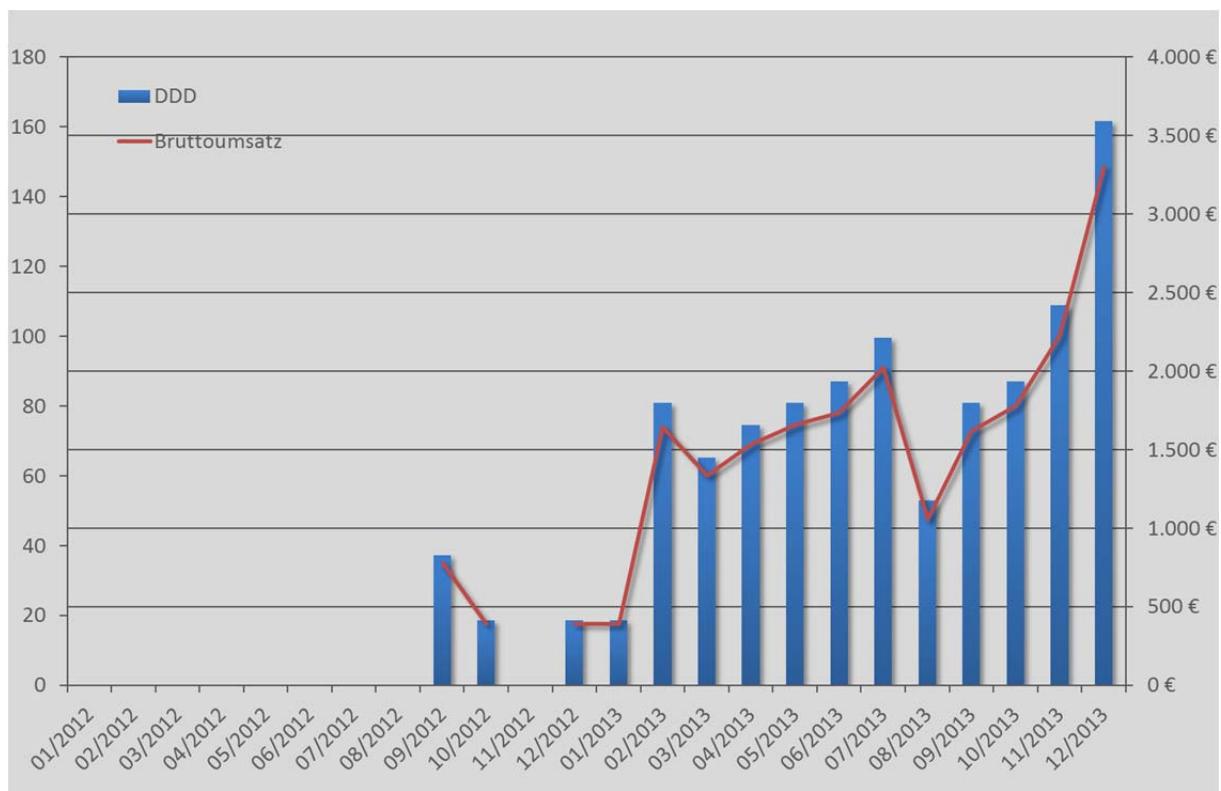


Abbildung 53: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Tegafur + Gimeracil + Oteracil nach Monaten (2012-2013)

4.19 Vandetanib

Handelsname: Caprelsa®
Indikation: Schilddrüsenkarzinom
ATC-Code: L01XE12
Darreichungsform: Filmtablette

Hersteller: AstraZeneca
Markteinführung: März 2012
DDD: 0,3 g

Hintergrundinformationen: siehe Seite 239

Bewertung

Vandetanib ist ein Multi-Tyrosinkinase-Hemmer, der den vaskulären endothelialen (VEGFR-2) sowie den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) und das RET-Protoonkogen mit Tyrosinkinaseaktivität hemmt. Dadurch reduziert der Wirkstoff die Blutversorgung der malignen Zellen und verzögert das Wachstum des Karzinoms. Vandetanib wurde für die Behandlung des aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Patienten mit nicht-resezierbarer, lokal fortgeschritten oder metastasierter Erkrankung zugelassen. Somit stellt der Wirkstoff die erste zugelassene Arzneimitteltherapie in dieser Indikation dar. Aufgrund der unklaren Nutzen-Schaden-Bilanz wird in der Fachinformation ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Behandlung mit Vandetanib auf Patienten mit einem symptomatisch-aggressiven Verlauf der Erkrankung beschränkt ist. Auch wird ein Test auf RET-Mutation empfohlen. Wegen der häufigen und z.T. schwerwiegenden Nebenwirkungen wurde Vandetanib von der EMA unter Auflagen und nur für Patienten mit symptomatischem und gleichzeitig aggressivem Verlauf der Erkrankung zugelassen. Vandetanib wird einmal täglich als Tablette in einer Dosis von 300 mg eingenommen.

Relevante Daten für die Zulassung lieferte eine placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie (n = 331). Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Zu den sekundären Endpunkten gehörte das Gesamtüberleben sowie die Zeit bis zur Schmerzverschlimmerung. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 24 Monate. Während die Patienten unter Placebo im Median 19,3 Monate ohne Progression der Erkrankung lebten, konnte das progressionsfreie Überleben im Verum-Arm noch nicht berechnet werden (aufgetretene Ereignissen waren zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht ausreichend) und wurde deshalb auf 30,5 Monate geschätzt. In Bezug auf das Gesamtüberleben ergab sich in der zulassungsrelevanten klinischen Studie jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In erster Linie betreffen die Nebenwirkungen Herzrhythmusstörungen infolge einer erheblichen und konzentrationsabhängigen Verlängerung der QTc-Zeit. Erstmalige QTc-Verlängerungen traten typischerweise in den ersten drei Monaten der Behandlung auf, aber auch danach. Torsade-de-pointes Tachykardien und plötzliche Todesfälle unter Vandetanib sind beschrieben. Die lange Halbwertszeit von Vandetanib (19 Tage) macht die Verlängerung der QTc-Zeit besonders problematisch. Aus Sicherheitsgründen muss den Patienten mit der Verschreibung von Caprelsa® ein Patientenpass ausgehändigt werden, der über die Vorsichtsmaßnahmen und über Symptome informiert, die eine frühzeitige Erkennung bedeutsamer Nebenwirkungen ermöglichen. Zudem ist in seltenen Fällen unter Vandetanib ein posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom beschrieben, das sich bei den Betroffenen durch Krampfanfälle, Kopfschmerzen und Verwirrtheit bemerkbar macht.

Im ersten Beschluss zur frühen Nutzenbewertung sah der G-BA zunächst keinen Zusatznutzen für Vandetanib, da das Dossier als inhaltlich unvollständig angesehen wurde. Nachdem der pU ein überarbeitetes Dossier mit der Auswertung von Daten für die gemäß Zulassung behandelten

Patienten vorlegte, erfolgte im Frühjahr 2013 eine erneute Nutzenbewertung mit dem Ergebnis des **nicht belegten Zusatznutzens**. Im Stellungnahmeverfahren beim G-BA reichte der pU nochmals zusätzliche Studiendaten, diesmal zu den Nebenwirkungen und zur Ausprägung der Schmerzen nach, aufgrund derer das IQWIG im August 2013 in einem Addendum Vandetanib einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für unter 65-Jährige im Hinblick auf eine verzögerte Schmerzprogression bescheinigt. Der G-BA stellte in seinem anschließenden Beschluss vom September 2013 für Vandetanib ebenfalls einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** fest, allerdings ohne altersspezifische Einschränkungen.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	Weitere Therapieoption (neben Cabozantinib, Erteilung der Zulassung: März 2014)				Kein direkter Kostenvergleich, da Therapieoption aus BSC besteht und diese sowie ihre daraus resultierenden Kosten patientenindividuell unterschiedlich ausfallen können
			Signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, in Bezug auf das Gesamtüberleben kein signifikanter Unterschied. Schwere Nebenwirkungen möglich. Unklares Nutzen-Schaden-Verhältnis für Patienten ohne Mutation		

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB-Bewertung
A	Keine Bewertung	Therapieoption, allerdings nur bei schneller Progression der Erkrankung

Versorgungsanalyse

Der Tyrosinkinaseinhibitor Vandetanib (Caprelsa®) erreichte nach seinem Marktzugang im März 2012 schon nach drei Monaten ein relativ gleichmäßiges Verordnungsplateau mit kleineren Ausreißern sowohl nach oben als auch nach unten (Abbildung 54), die sich auch in den DDD widerspiegeln (Abbildung 56). Trotz der relativ geringen Anzahl an Verordnungen, wurde aufgrund des hohen Preises ein gutes Jahr nach seiner Markteinführung die Umsatzschwelle von 70.000 Euro erreicht (Abbildung 56). Im untersuchten Zeitraum bekamen nur 16 TK-Versicherte Vandetanib verordnet, davon zu 80 Prozent männliche Patienten (Abbildung 55).

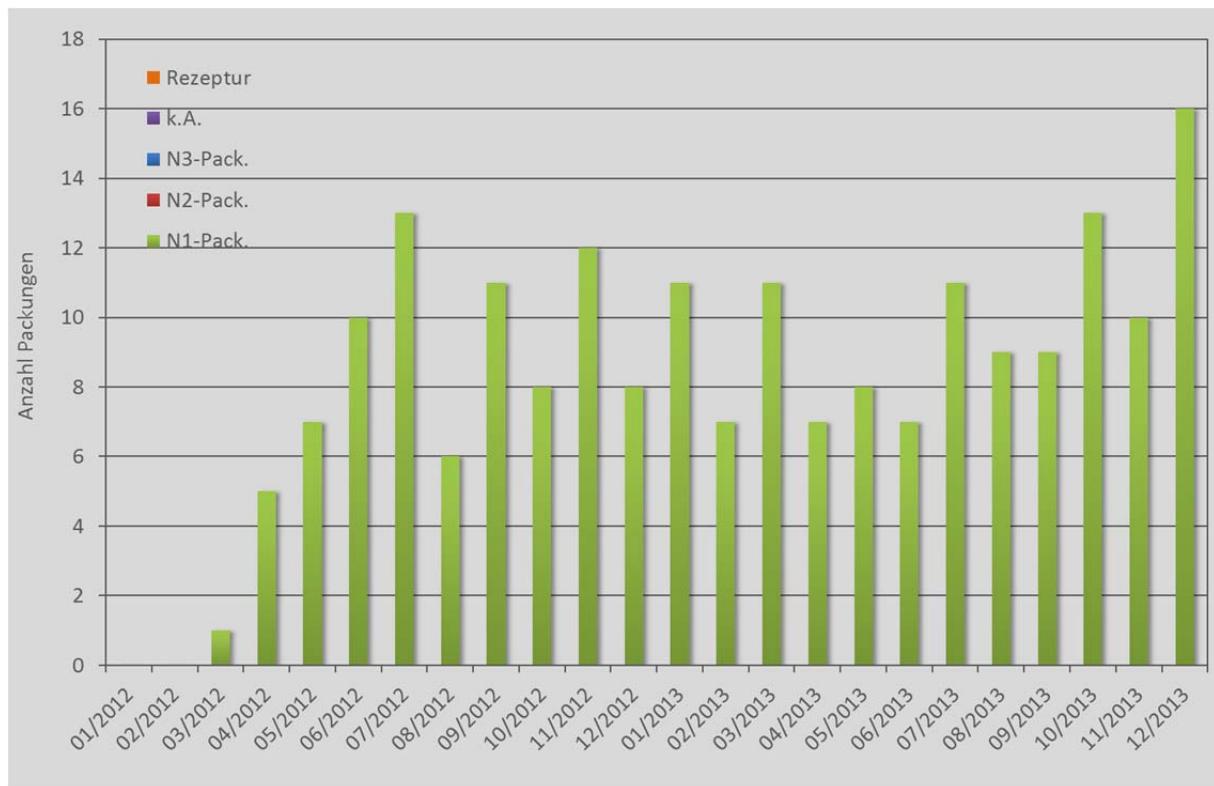


Abbildung 54: Anzahl verordneter Packungen Vandetanib je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)

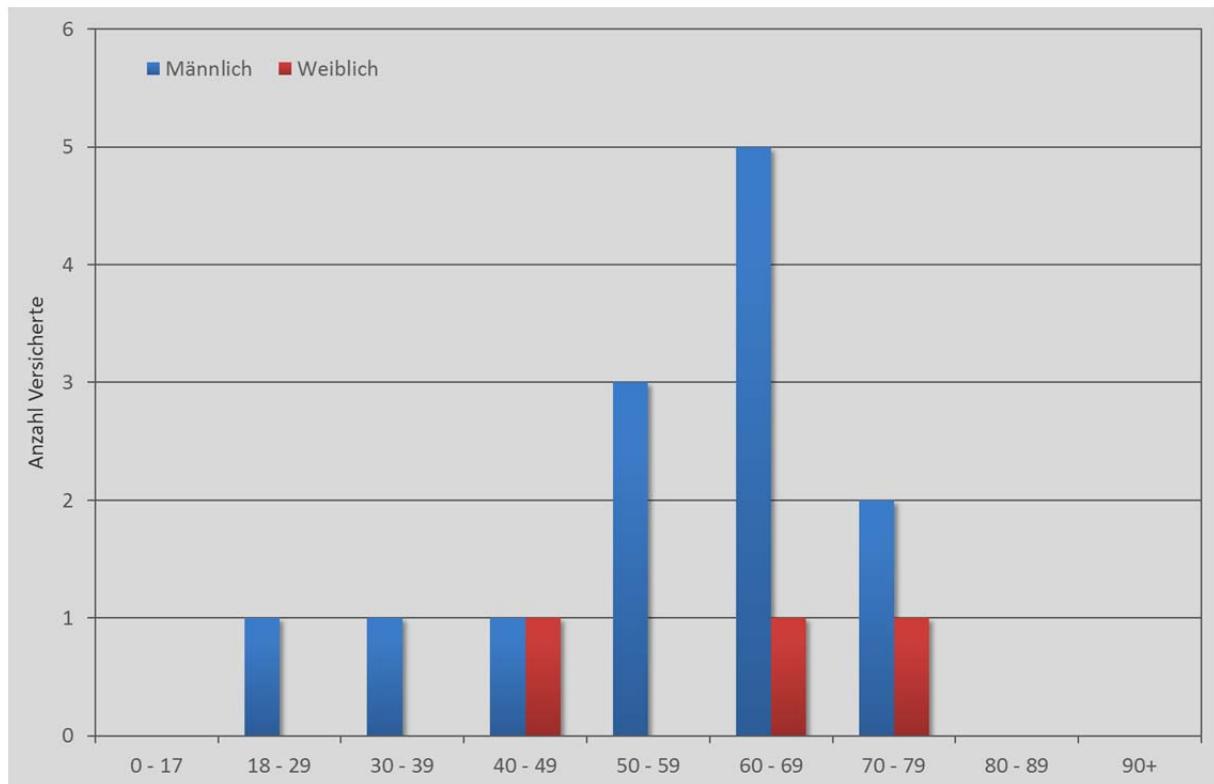


Abbildung 55: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Vandetanib nach Alter und Geschlecht (2013)

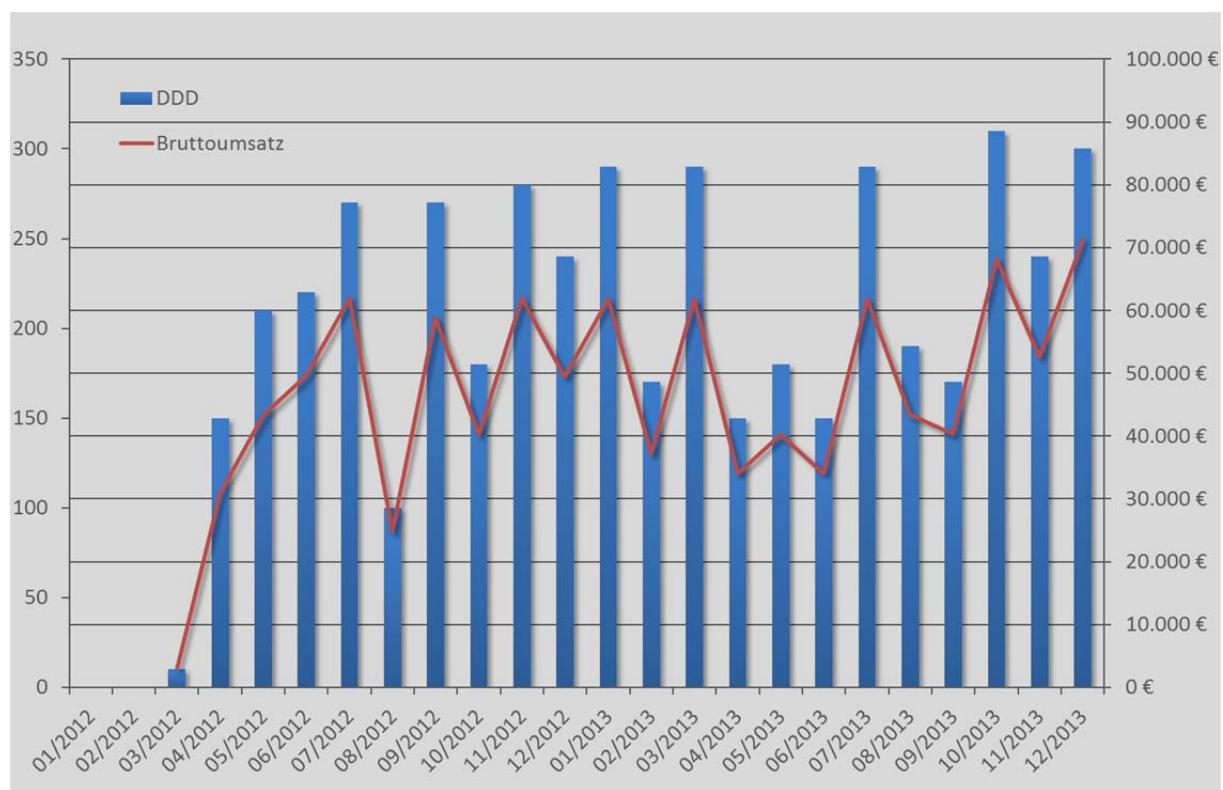


Abbildung 56: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Vandetanib nach Monaten (2012-2013)

4.20 Vemurafenib

Handelsname: Zelboraf®	Hersteller: Roche
Indikation: Melanom (metastasiert, nicht operabel)	Markteinführung: März 2012
ATC-Code: L01XE15	DDD: 1.920 mg
Darreichungsform: Filmtablette	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 243

Bewertung

Vemurafenib ist ein oral zu verabreichender Hemmer der BRAF-Serin-Threonin-Kinase, die als wichtiger Bestandteil des RAS-RAF-Signalwegs die normale Zellteilung stimuliert. V600-Mutationen im Gen, das die BRAF-Serin-Threonin-Kinase kodiert, führen zu verstärkter Zellproliferation und verhindern den programmierten Zelltod (Apoptose). Der Wirkstoff ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Vor dem Einsatz muss durch einen validierten Test nachgewiesen werden, ob im Tumorgewebe ein bestimmter diagnostischer Marker (BRAF-V600-Mutation) vorhanden ist. Dies ist bei etwa der Hälfte der in Frage kommenden Patienten der Fall. Nur bei einem positiven Testergebnis kann von einer Wirkung für Vemurafenib ausgegangen werden.

Zulassungsrelevant war eine offene, randomisierte Phase-III-Studie mit 675 therapienaiven Patienten und vorliegendem BRAF-V600E-Mutation-positivem, nicht-resezierbarem oder metastasierten Melanom, die entweder Vemurafenib 960 mg zweimal täglich oder alle drei Wochen 1.000 mg/m² Dacarbazin erhielten. Bei der zuvor festgelegten Interimsanalyse wurden signifikante Verbesserungen in den beiden co-primären Endpunkten Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben beobachtet. So lag nach sechs Monaten das Gesamtüberleben in der Vemurafenib-Gruppe bei 84 Prozent und in der Dacarbazin-Gruppe bei 64 Prozent, das progressionsfreie Überleben wurde durchschnittlich von 1,6 auf 5,3 Monate verlängert.

Häufigste Nebenwirkungen waren Gelenkschmerzen, Hautausschlag, Müdigkeit, Haarausfall, Plattenepithelkarzinom, Lichtempfindlichkeit, Übelkeit und Durchfall. Bei 38 Prozent der Patienten erfolgte eine Dosisanpassung aufgrund toxischer Effekte. Ein Rote-Hand-Brief vom 30.08.2013 machte darauf aufmerksam, dass Krebserkrankungen, die in Verbindung mit einer RAS(Rat sarcoma)-Mutation stehen, fortschreiten können. Zudem ist das Auftreten eines DRESS-Symptoms möglich (Arzneimittelaußschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen). Weitere Pharmakovigilanz-Daten im Hinblick auf eine mögliche Nieren- oder Pankreastoxizität sowie ein erhöhtes Risiko für weitere extrakutane Krebserkrankungen sind erforderlich.

Vemurafenib wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin verglichen. In der Gesamtschau der Vor- und Nachteile konnte ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin festgestellt werden. Die Bewertung erfolgte im Wesentlichen auf Basis von Daten einer randomisierten kontrollierten Studie mit *Enrichment Design*¹. In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich in den Daten ein signifikanter Vorteil für Vemurafenib, das mediane

¹ Beim *Enrichment Design* findet zunächst eine Biomarker-Messung statt und nur die Biomarker-positiven Patienten, von denen man annimmt, dass ausschließlich sie profitieren, werden dann näher untersucht und anschließend randomisiert entweder der Interventions- oder der Kontrollgruppe zugewiesen. Hierbei hat die neue Therapie in der Regel einen direkten Biomarker-Bezug, während die Kontrollgruppe eine bisherige Standardtherapie erhält. Siehe auch „Innovationsreport 2014“, in dem sowohl Vemurafenib und der BRAF-V600-Test als auch das Design der Biomarker-Studien ausführlich beschrieben wurden.

Gesamtüberleben verlängerte sich gegenüber Dacarbazin von 9,6 auf 13,2 Monate. Für die Endpunkte Morbidität und Lebensqualität konnten hingegen keine relevanten Vorteile gefunden werden. Die Neubewertung nach Fristablauf (Beschlussfassung vom 6. März 2014) bestätigte erneut den Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin (Lebensverlängerung um vier Monate).

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					Teurer als Therapiealternative
	Melanom-Therapie bei Vorliegen einer spezifischen Mutation				
			Verlängerung des Gesamtüberlebens, problematische Nebenwirkungen möglich		

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB-Bewertung
A	Mittel der Wahl	Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten, allerdings kein therapeutischer Durchbruch

Versorgungsanalyse

Die Verordnungszahlen des ersten selektiven BRAF-Inhibitors stiegen nach der positiven frühen Nutzenbewertung im September 2012, in der der G-BA in der Gesamtschau der Vor- und Nachteile einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dacarbazin) feststellen konnte, weiter an und erreichten in der Spurke knapp 180 Packungen im Monat (Abbildung 57). In den letzten vier Monaten des Beobachtungszeitraumes sanken die Zahlen wieder. Es wird nur ein relativ kleiner Anteil an Patienten mit dem neuen Medikament behandelt, so dass – ausgehend von den Verordnungszahlen – der Verbrauch pro Patient recht hoch liegt (Abbildung 58, Abbildung 59). Die durchschnittlich 1.000 verordneten Tagesdosen (DDD) verursachten sehr hohe Ausgaben bzw. Umsatzwerte zwischen 400.000 und 500.000 Euro (Abbildung 59). Während in jüngeren Jahren eher Frauen eine Vemurafenib-Verordnung erhalten, sind im hohen Alter die so behandelten Patienten vorwiegend männlich (Abbildung 58).

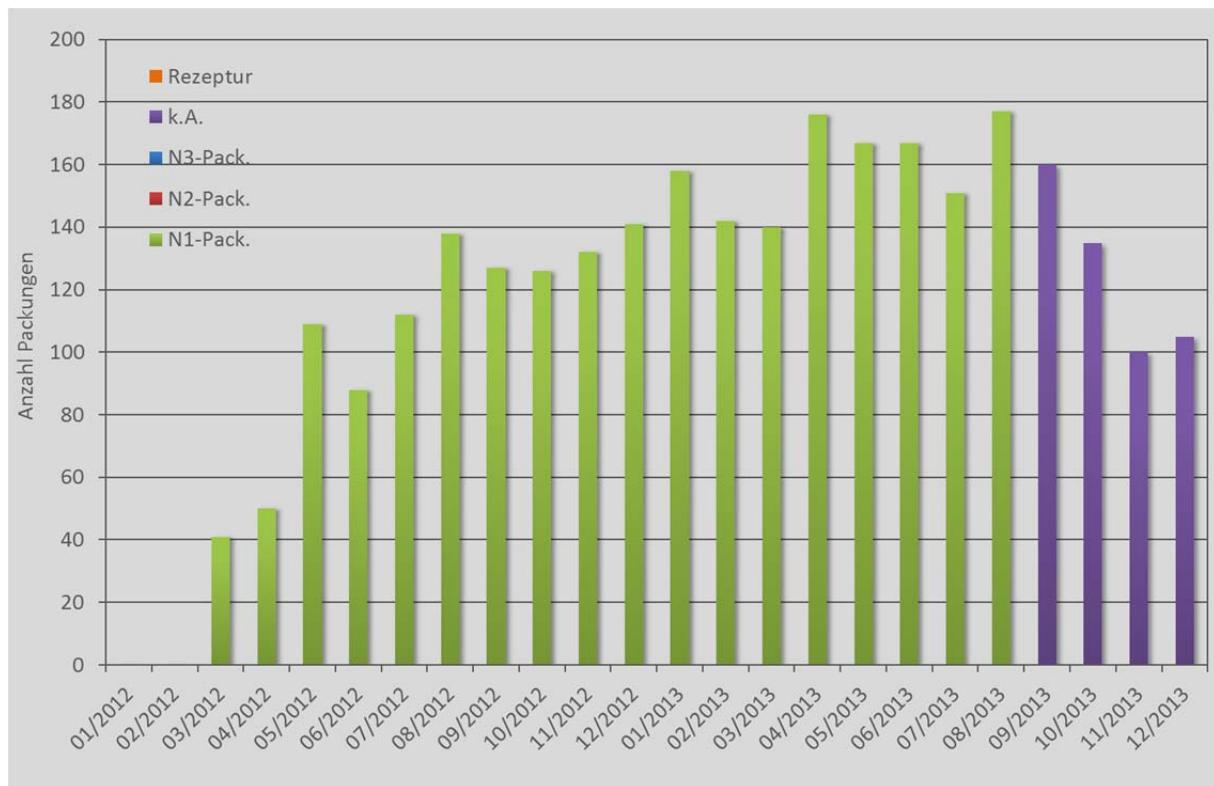


Abbildung 57: Anzahl verordneter Packungen Vemurafenib je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)

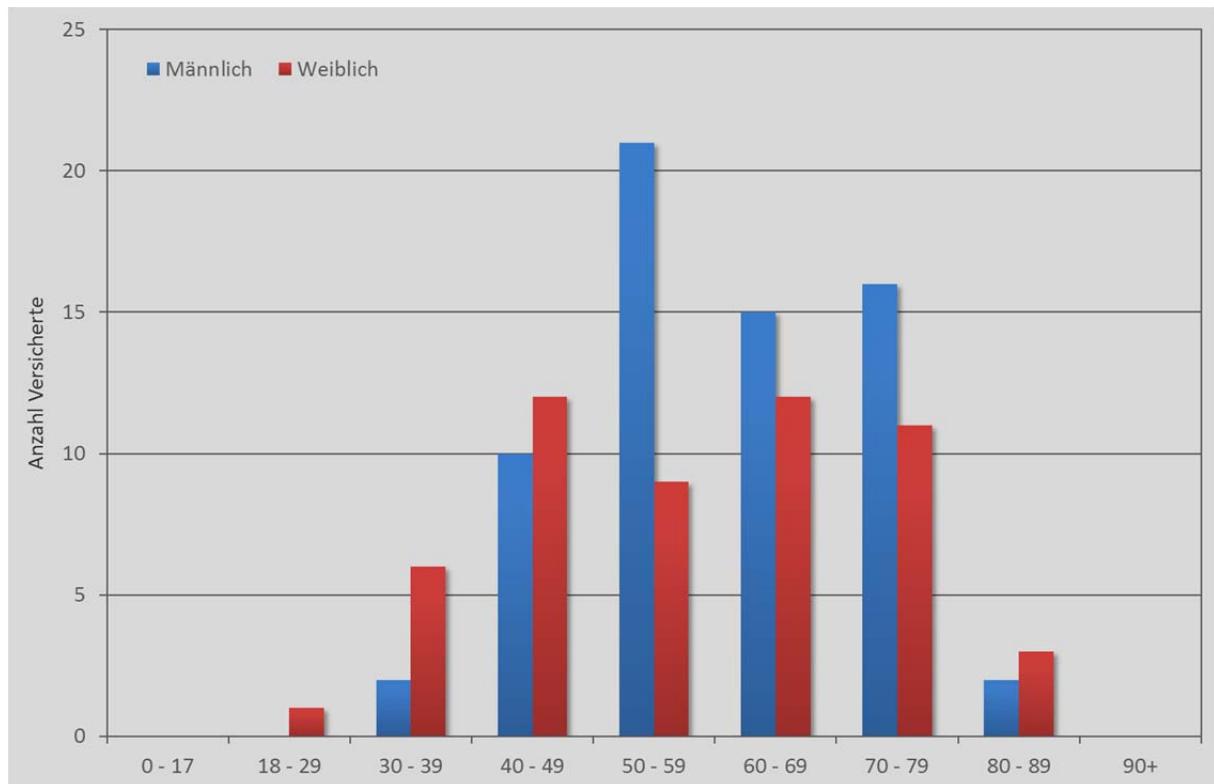


Abbildung 58: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Vemurafenib nach Alter und Geschlecht (2013)

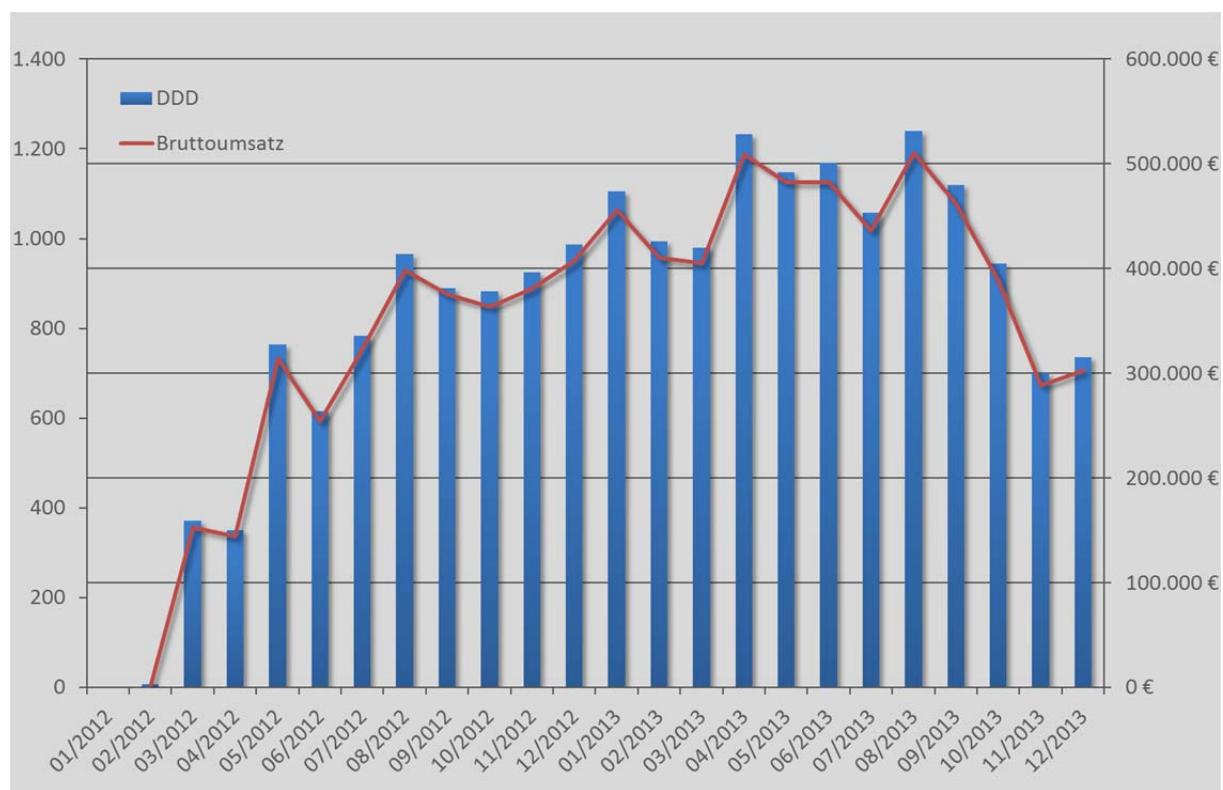


Abbildung 59: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Vemurafenib nach Monaten (2012-2013)

5 Rückblick: Arzneimittel aus dem Innovationsreport 2014 (Neue Wirkstoffe des Jahres 2011)

Daniela Boeschen

Im Innovationsreport 2014 wurden die zwanzig neuen Arzneimittel des Jahres 2011 behandelt, zuzüglich Vemurafenib im Sonderkapitel „Stratifizierende Medizin: Potentiale und Grenzen“. Abirateron und Ticagrelor erwiesen sich vom Nutzen her insgesamt als beste Arzneimittel. Der Androgen-Biosynthese-Hemmstoff Abirateron wurde im September 2011 zugelassen zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern und stellt sowohl für Patienten, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, als auch für solche, für die nach einer ersten Docetaxel-Behandlung eine weitere nicht in Frage kommt, eine mögliche Therapieoption dar. Unter Abirateron konnten harte Endpunkte wie die Lebenserwartung oder die Krankheitsfolgen deutlich verbessert werden. Die Vorteile des Thrombozytenaggregationshemmers Ticagrelor sind insbesondere bei instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung belegt. Mit dem Immunsuppressivum Pirfenidon, zugelassen zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose, und Tafamidis zur Verzögerung der Nervenschädigung im Frühstadium bei erwachsenen Patienten mit Transthyretin-Amyloidose, schnitten zwei *Orphan Drugs* zwar hinsichtlich der Therapieverfügbarkeit sehr gut ab – was auch bei diesem Status nicht anders zu erwarten ist – allerdings mit noch unklarem Nutzen für die Patienten. Insgesamt elf Wirkstoffe aus dem Jahr 2011 zeigten Hinweise für eine Verbesserung der Nutzen-Schaden-Relation gegenüber bislang verfügbaren Therapien (bezogen auf patientenrelevante Endpunkte oder Lebensqualität). Für mehrere neue Arzneimittel wurden Gesundheitsrisiken erst nach Markteinführung bekannt. So veröffentlichten die pU beispielsweise für die Wirkstoffe Boceprevir (Victrelis®) und Telaprevir (Incivo®) zur Therapie der chronischen Hepatitis C entsprechende Sicherheitshinweise in Form von Rote-Hand-Briefen (MSD, 2012; Janssen Cilag, 2013). Auch das Immunsuppressivum Belatacept (Nulojix®), welches in Kombination mit Corticoiden und Mycophenolsäure zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei den Patienten indiziert ist, die eine neue Niere erhalten haben, wurde in einem Informationsbrief vermehrt von Transplantatabstoßungsreaktionen berichtet (BMS, 2013).

Umsatz und Verordnungsmengen dieser Arzneimittel stiegen im Jahr 2013 gegenüber dem Vorjahr um 34 Prozent (Tabelle 8) bzw. 64 Prozent (Tabelle 9). Zu einer knappen Verdopplung des Umsatzes kam es bei dem Androgen-Biosynthese-Hemmstoff Abirateron (+ 94 Prozent) und dem Thrombozytenaggregationshemmer Ticagrelor (+ 89 Prozent) (Tabelle 8). Der Umsatz des Immunsuppressivums Belatacept konnte um das 1,5fache gesteigert werden (+ 161 Prozent). Apixaban (Eliquis®), u.a. indiziert zur Prophylaxe von Thrombose und Schlaganfall, konnte seine Umsatz- und Verordnungszahlen hingegen um das 50- (+ 5.000 Prozent) bzw. 40fache (3.963 Prozent) steigern (Tabelle 8, Tabelle 9, Abbildung 60). Im Jahr 2013 führt die Top-Liste nach Umsatz Abirateron (Zytiga®) an, bei den Verordnungen ist es Ticagrelor (Brilique®) (Tabelle 8, Tabelle 9, Abbildung 63). Den größten Rückgang der noch im Markt befindlichen Arzneimittel verzeichneten die antiviralen Wirkstoffe Boceprevir und Telaprevir, hier sanken die Umsatzzahlen um 33 Prozent bzw. 58 Prozent und die Verordnungszahlen um 24 Prozent bzw. 56 Prozent (Abbildung 61, Abbildung 62). Im April 2013 informierte Janssen Cilag in einem Rote-Hand-Brief über das Auftreten schwerer Hautreaktionen in Verbindung mit einer Telaprevir-Therapie, was die ohnehin schon sinkenden Verordnungszahlen weiter abfallen ließ. Trotz Rückgang der Telaprevir-Verordnungen befindet sich der Wirkstoff auf dem vierten Platz der Top-Liste nach Umsatz (Tabelle 8). Auch bei Cabazitaxel, in

Kombination mit Prednison oder Prednisolon zugelassen zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind, gab es einen Rückgang der Verordnungszahlen um 19 Prozent.

Rang 2013	Rang 2012	Wirkstoff (Handelsname)	Umsatz 2013 [in Tsd. €]	Umsatzänd. zum Vorjahr [%]	Anzahl Versicherte mit VO 2013
1	2	Abirateron (Zytiga®)	32.098,4	+ 94%	1.073
2	1	Fingolimod (Gileya®)	28.444,9	+ 66%	1.328
3	4	Fampridin (Fampyra®)	10.012,5	+ 28%	2.340
4	3	Telaprevir (Incivo®)	5.305,6	- 58%	177
5	5	Ipilimumab (Yervoy®)	4.875,8	+ 10%	82
6	9	Ticagrelor (Brilique®)	3.794,1	+ 89%	6.187
7	8	Pirfenidon (Esbriet®)	2.674,1	+ 19%	127
8	6	Boceprevir (Victrilis®)	2.498,7	- 33%	130
9	7	Cabazitaxel (Jevtana®)	2.443,1	- 20%	123
10	12	Tafamidis (Vyndaquel®)	1.555,0	+ 73%	9
11	10	Eribulin (Halaven®)	1.553,5	+ 4%	182
12	18	Apixaban (Eliquis®)	1.300,8	+ 5.000%	2.799
13	11	Nabiximols (Sativex®)	1.158,6	+ 22%	617
14	13	Belimumab (Benlysta®)	544,1	+ 13%	65
15	17	Belatacept (Nulojix®)	100,0	+ 161%	8
16	16	Dexamfetamin (Attentin®)	96,3	+ 77%	233
17	19	Pitavastatin (Livazo®)	0,0	- 75%	1
18	15	Collagenase (Xiapex®)	0,0	Keine VO	0
19	14	Retigabine (Trobalt®)	0,0	Keine VO	0
1-19	1-19	Gesamt	98.455,7	+ 34%	15.481*

*) Doppelzählung von Versicherten (n= 15.018)

Tabelle 8: Umsatzzahlen der Arzneimittel des letzten Innovationsreportes im Jahr 2013 und Änderungen zum Vorjahr (TK-Daten)

Rang 2013	Rang 2012	Wirkstoff (Handelsname)	Verordnete Packungen 2013 [in Tsd. €]	Verordnungsänderung zum Vorjahr [%]	Anzahl Versicherte mit VO 2013
1	2	Ticagrelor (Brilique®)	23,6	+ 86%	6.187
2	1	Fampridin (Fampyra®)	19,6	+ 23%	2.340
3	3	Fingolimod (Gilenya®)	12,2	+ 66%	1.328
4	15	Apixaban (Eliquis®)	8,8	+ 3.963%	2.799
5	4	Abirateron (Zytiga®)	5,9	+ 95%	1.073
6	5	Eribulin (Halaven®)	2,2	+ 10%	182
7	6	Nabiximols (Sativex®)	1,9	+ 22%	617
8	10	Dexamfetamin (Attentin®)	1,4	+ 71%	233
9	11	Belimumab (Benlysta®)	1,2	+ 63%	65
10	9	Pirfenidon (Esbriet®)	0,9	+ 10%	127
11	8	Boceprevir (Victrelis®)	0,7	- 24%	130
12	7	Telaprevir (Incivo®)	0,6	- 56%	177
13	12	Cabazitaxel (Jevtana®)	0,5	- 19%	123
14	14	Ipilimumab (Yervoy®)	0,4	+ 14%	82
15	17	Tafamidis (Vyndaqel®)	0,1	+ 73%	9
16	18	Belatacept (Nulojix®)	0,1	+ 171%	8
17	19	Pitavastatin (Livazo®)	0,0	- 83%	1
18	13	Retigabine (Trobalt®)	0,0	Keine VO	0
19	16	Collagenase (Xiapex®)	0,0	Keine VO	0
1-19	1-19	Gesamt	80,2	+ 64%	15.481*

*) Doppelzählung von Versicherten (n= 15.018)

Tabelle 9: Verordnungszahlen der Arzneimittel des letzten Innovationsreports im Jahr 2013 und Änderungen zum Vorjahr (TK-Daten)

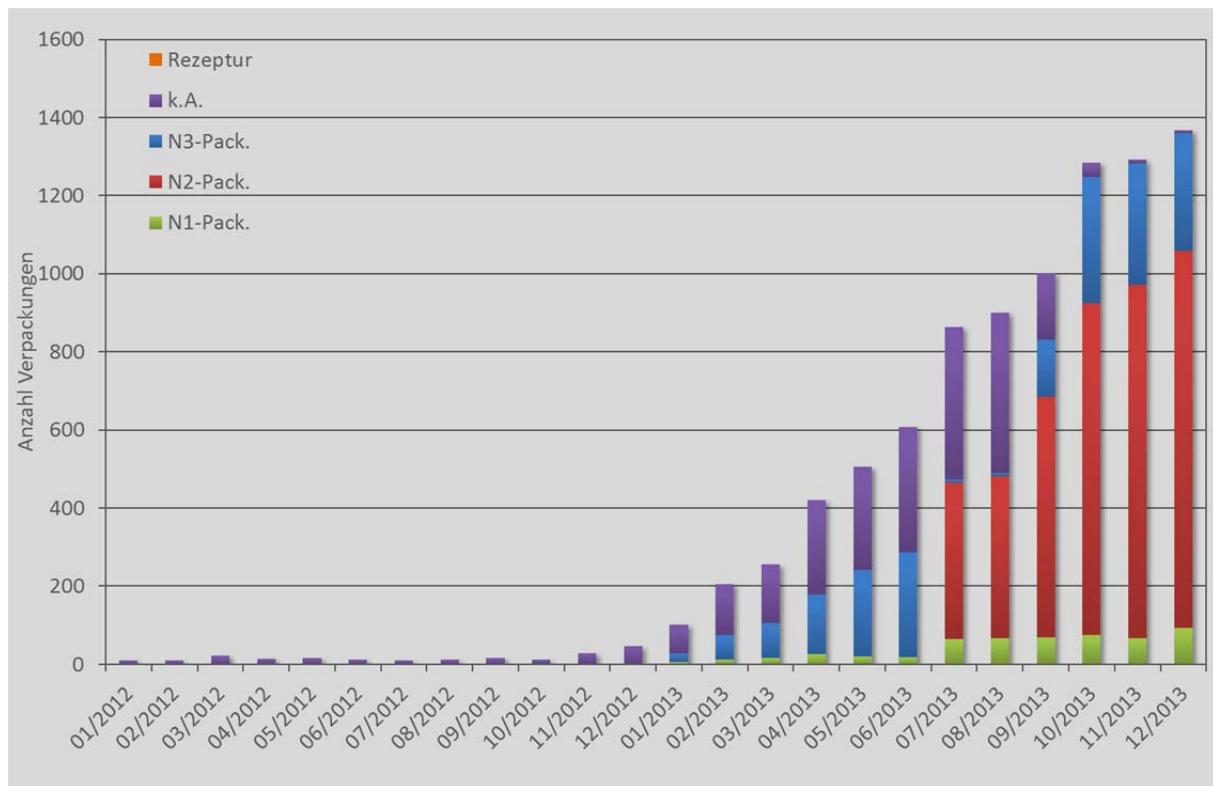


Abbildung 60: Anzahl verordneter Packungen Apixaban je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)

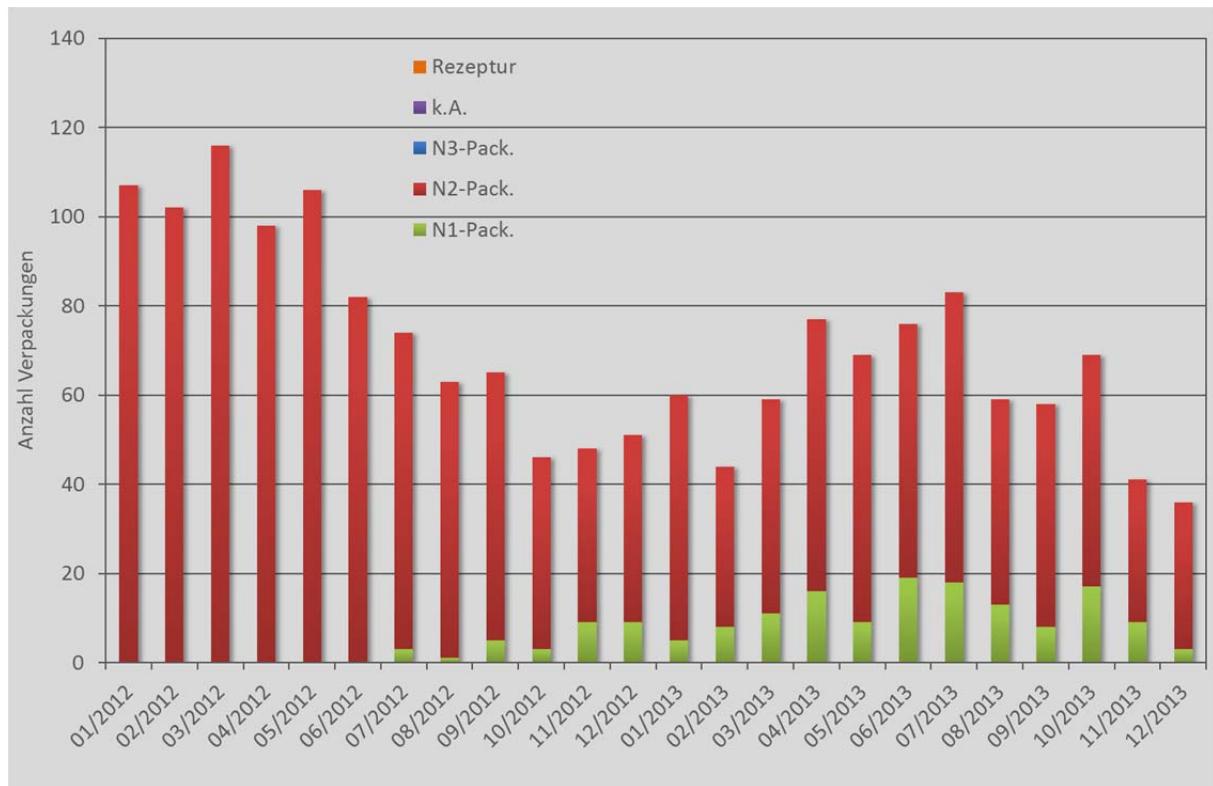


Abbildung 61: Anzahl verordneter Packungen Boceprevir je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)

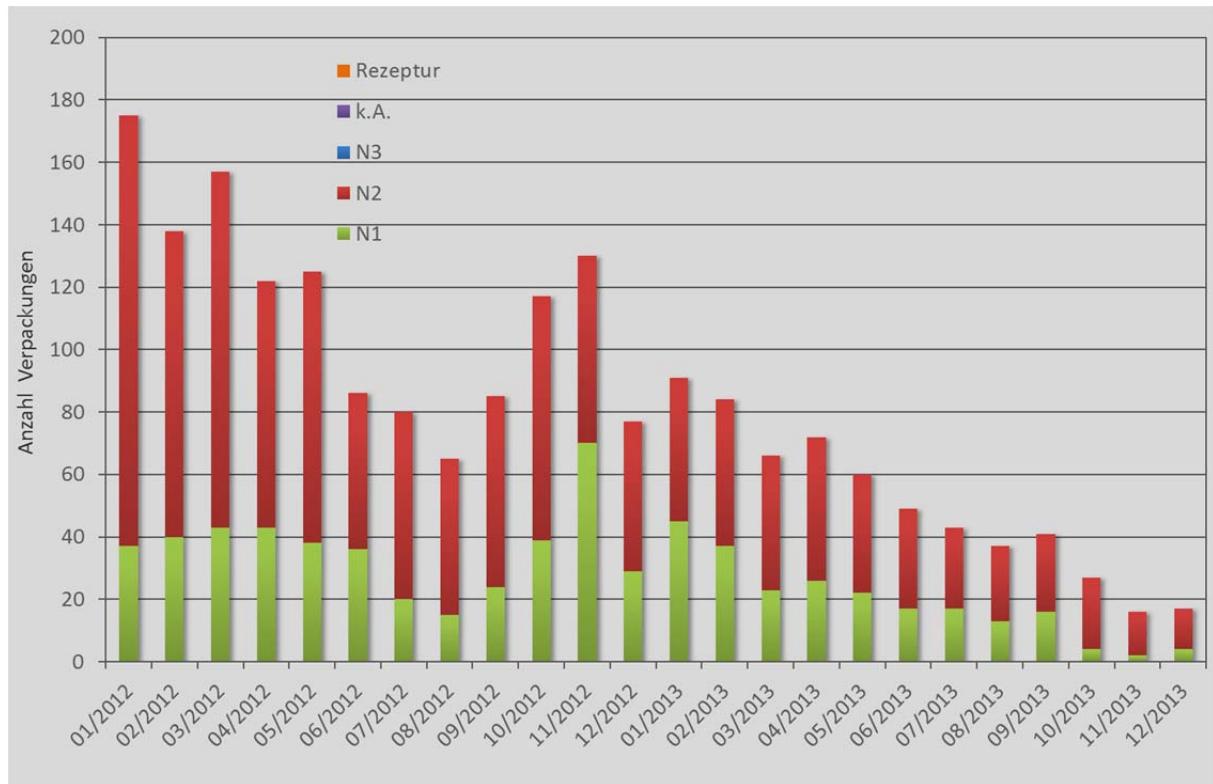


Abbildung 62: Anzahl verordneter Packungen Telaprevir je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)

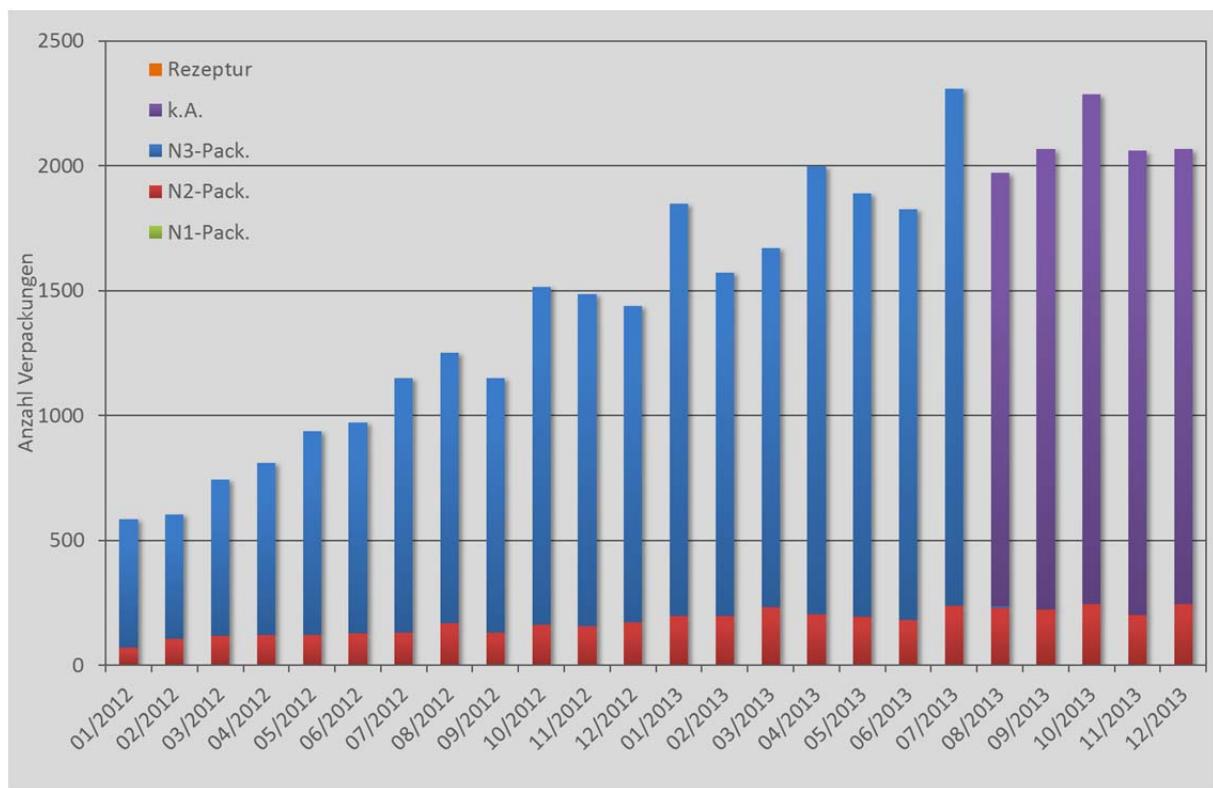


Abbildung 63: Anzahl verordneter Packungen Ticagrelor je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)

6 Diskussion

Daniela Boeschen

Tabelle 10 fasst die im Innovationsreport 2015 getroffenen Bewertungen nach dem im Report genutzten Ampelschema zusammen.

Wirkstoff	pU	Bewertung			Eingang in Leitlinien	Besonderheiten nach Markteinführung
		Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten		
Aclidiniumbromid	Berlin-Chemie/ Menarini	● ○ ○	● ○ ○	● ○ ○	Ja (GOLD)	
Aflibercept	Bayer	● ○ ○	● ○ ○	○ ○ ○	Ja (eingeschränkt)	
Axitinib	Pfizer	● ○ ○	○ ○ ○	○ ○ ○	Ja	Informationsbrief (Schweiz): Kardiale Überwachung
Azilsartan-medoxomil	Takeda	● ○ ○	● ○ ○	● ○ ○	Nein	
Brentuximab-vedotin (O)	MSD	○ ○ ○	○ ○ ○	○ ○ ○	Ja	
Ceftarolinfosamil	AstraZeneca	○ ○ ○	● ○ ○	○ ○ ○	Nein	
Crizotinib	Pfizer	○ ○ ○	○ ○ ○	● ○ ○	Ja	
Dapagliflozin	AstraZeneca	○ ○ ○	● ○ ○	● ○ ○	Ja	
Decitabin (O)	Janssen Cilag	● ○ ○	● ○ ○	● ○ ○	Nein	
Ivacaftor (O)	Vertex	○ ○ ○	○ ○ ○	○ ○ ○	Ja (USA)	
Nomegestrol-acetat + Estradiol (Zoely®)	MSD	● ○ ○	● ○ ○	○ ○ ○	Nein	
Nomegestrol-acetat + Estradiol (Naemis®)	Teva	● ○ ○	● ○ ○	○ ○ ○	Nein	
Pasireotid (O)	Novartis Pharma	○ ○ ○	○ ○ ○	○ ○ ○	Nein	
Perampanel	Eisai	○ ○ ○	● ○ ○	○ ○ ○	Ja	Marktrücknahme Mitte 2013
Pixantron	CTI Life Sciences Ltd.	● ○ ○	● ○ ○	● ○ ○	Nein	Informationsbrief (2013): Dosierungsfehler
Rilpivirin	Janssen Cilag	● ○ ○	○ ○ ○	○ ○ ○	Ja	
Ruxolitinib (O)	Novartis Pharma	○ ○ ○	○ ○ ○	○ ○ ○	Ja	
Tegafur + Gimeracil + Oteracil	Nordic Pharma	● ○ ○	○ ○ ○	● ○ ○	Nein	
Vandetanib	AstraZeneca	● ○ ○	○ ○ ○	○ ○ ○	Ja	
Vemurafenib	Roche	○ ○ ○	○ ○ ○	● ○ ○	Ja	Rote-Hand-Brief (2013): Progression maligner Erkrankungen und schwere Hautreaktion

Tabelle 10: Zusammenfassung der Wirkstoffbewertungen (neue Wirkstoffe des Jahres 2012) nach dem im Report genutzten Ampelschema

Die hier vorgestellten und auf der Basis einer Literaturrecherche vorgenommenen Bewertungen verdeutlichen, dass neue Arzneimittel häufig nicht mit einem erkennbaren therapeutischen Fortschritt verbunden sind und daher keine wirklichen therapeutischen Innovationen darstellen, sondern in vielen Fällen lediglich als „kommerzielle bzw. ökonomische“ Innovationen angesprochen werden müssen, deren Einsatz die Therapie verteuert, ohne einen patientenrelevanten Zusatznutzen anzubieten.

Tabelle 11 (alle Wirkstoffe aus dem Jahr 2012 ohne *Orphan Drugs*) und Tabelle 12 (ausschließlich *Orphan Drugs*) geben die Gesamt-Scores der Innovationsbewertungen wieder. Arzneimittel für seltene Leiden spielen in der AMNOG-Nutzenbewertung eine gesonderte Rolle, die Differenzierung der Gesamt-Scores berücksichtigt ihre „Sonderstellung“ und trägt zu einem besseren Bewertungsverständnis bei.

Bei den neuen Wirkstoffen aus dem Jahr 2012 (ohne *Orphan Drugs*) zeigte die Nutzen-Ampel lediglich einmal „grün“, und zwar bei dem Wirkstoff Vemurafenib (Zelboraf®) für die Behandlung von erwachsenen Patienten, die an einem schwarzen Hautkrebs (malignes Melanom) erkrankt sind und deren Melanom nicht mehr durch eine Operation entfernbare ist oder bei denen sich bereits Metastasen gebildet haben. Auch wurde die „rote Nutzenampel“ bei knapp der Hälfte der neuen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen vergeben (im Vorjahres-Innovationsreport wurde diese bei lediglich sieben von 20 Wirkstoffen gesehen). Im Gesamt-Score (Tabelle 11) schnitt in diesem Innovationsreport nur ein Wirkstoff, Vemurafenib, mit insgesamt „grün“ ab. Mit Brentuximabvedotin, Ivacaftor, Pasireotid und Ruxolitinib befanden sich die vier *Orphan Drugs* hingegen nur im gelben Bereich (Tabelle 12). Häufig zeigte die Ampel beim Nutzen „gelb“, weil – wie bereits in den Jahren zuvor – Hinweise auf Vorteile vorlagen, aber möglicherweise doch gute Belege für einen patientenrelevanten Nutzen fehlten, oder weil starke unerwünschte Wirkungen die positiven Effekte zum Teil aufhoben. Aufgrund der negativ ausgefallenen Nutzenbewertung wurde mit Perampanel nur ein Wirkstoff des „Arzneimitteljahrgangs 2012“ vom Markt genommen. Mit 12 der 20 Präparate findet die Mehrheit der betrachteten neuen Arzneimittel innerhalb von etwa zwei bis drei Jahren nach der Markteinführung Eingang in ärztliche Therapie-Leitlinien (Tabelle 10). Betrachtet man die Besonderheiten nach Markteinführung dieser neuen Arzneimittel aus dem Jahr 2012, so fällt auf, dass es im Zusammenhang mit der Anwendung in der realen Versorgung weniger Publikationen zu Negativmeldungen oder Sicherheitshinweisen gab. Während im Vorjahres-Innovationsreport noch von acht Meldungen die Rede war, sind in diesem Jahr nur drei Wirkstoffe (Axitinib, Pixantron und Vemurafenib) betroffen. Für den Wirkstoff Vemurafenib wurde ein Rote-Hand-Brief veröffentlicht, mit denen der pU heilberufliche Fachkreise über neu erkannte Arzneimittelrisiken informierte, die zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht (oder nicht in dem Maße) bekannt waren. Bei zwei weiteren Wirkstoffen (Axitinib und Pixantron) wurden Informationsbriefe zu möglichen Sicherheitsmaßnahmen bzw. Dosierungsfehlern versendet.

Der Blick auf die Kostenspalte der Tabelle 11 zeigt, dass nach wie vor und trotz ausgehandelter Erstattungsbeträge viele neue Arzneimittel zum Teil noch deutlich teurer sind als die älteren Vergleichsarzneimittel. So lag der Umsatz der neuen Arzneimittel des Jahres 2012 in der untersuchten Population der TK-Versicherten bei 27,5 Mio. Euro (gemessen für das Jahr 2013). Verglichen mit den neuen Arzneimitteln des Jahres 2011 handelt es sich dabei um verhältnismäßig geringe Kosten, trotz vergleichbarer Anzahl verordneter Packungen (n = 41,0 Tsd. in 2013 vs. n = 49,2 Tsd. in 2012) der neuen Arzneimittel. Das umsatzstärkste Arzneimittel im Jahr 2013 war das *Orphan Drug* Ruxolitinib, das unter anderem zur Therapie der seltenen Leukämie-Form Myelofibrose

eingesetzt wird. Das im Jahr 2013 am häufigsten verordnete neue Arzneimittel des Jahres 2012 war mit 11,3 Tsd. verschriebenen Packungen Aclidiniumbromid, als therapeutische Option bei der chronisch obstruktiven Lungenkrankheit. Auf Platz 2 nach Verordnungen rangiert das Antidiabetikum Dapagliflozin – trotz negativer Nutzenbewertung durch den G-BA im Juni 2013.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten	Gesamt-Score
Aclidiniumbromid Aflibercept Axitinib Azilsartanmedoxomil Nomegestrolacetat + Estradiol (Zoely®) Nomegestrolacetat + Estradiol (Naemis®) Pixantron Rilpivirin Tegafur + Gimeracil + Oteracil Vandetanib	Aclidiniumbromid Aflibercept Azilsartanmedoxomil Ceftarolinfosamil Dapagliflozin Nomegestrolacetat + Estradiol (Zoely®) Nomegestrolacetat + Estradiol (Naemis®) Perampanel Pixantron	Aclidiniumbromid Azilsartanmedoxomil Crizotinib Dapagliflozin Pixantron Tegafur + Gimeracil + Oteracil Vemurafenib	Tegafur + Gimeracil + Oteracil (2 P.) Vandetanib (2 P.) Aflibercept (1 P.) Ceftarolinfosamil (1 P.) Dapagliflozin (1 P.) Perampanel (1 P.) Aclidiniumbromid (0 P.) Azilsartanmedoxomil (0 P.) Nomegestrolacetat + Estradiol (Zoely®) (0 P.) Nomegestrolacetat + Estradiol (Naemis®) (0 P.) Pixantron (0 P.)
Ceftarolinfosamil Dapagliflozin Perampanel Vemurafenib	Axitinib Crizotinib Rilpivirin Tegafur + Gimeracil + Oteracil Vandetanib	Aflibercept Rilpivirin	Axitinib (4 P.) Crizotinib (4 P.) Rilpivirin (3 P.)
Crizotinib	Vemurafenib	Axitinib	Vemurafenib (5 P.)

Tabelle 11: Gesamt-Score Innovationsbewertung

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.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Gesamt-Score
Decitabin	Decitabin	Decitabin (0 P.)
Ivacaftor	Brentuximabvedotin Ivacaftor Pasireotid Ruxolitinib	Brentuximabvedotin (4 P.) Pasireotid (4 P.) Ruxolitinib (4 P.) Ivacaftor (3 P.)
Brentuximabvedotin Pasireotid Ruxolitinib		

Tabelle 12: Gesamt-Score Innovationsbewertung *Orphan Drugs*

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

Etwa 0,2 Prozent (n = 14.202) der TK-Versicherten erhielten im Jahr 2013 ein Arzneimittel, das im Laufe des Vorjahres in den Markt eingeführt wurde. Berücksichtigt man bei der Erstellung einer Karte der Innovations-Verordnungsprävalenz nach Bundesländern nur diejenigen Arzneimittel, denen im vorliegenden Report ein fehlender Zusatznutzen konstatiert wurde, ergeben sich regionale Unterschiede (Abbildung 64). Die Zahlen zeigen die Verordnungsanteile der TK-Versicherten (je Tausend Versicherte) im Vergleich zu allen TK-Versicherten des jeweiligen Bundeslandes. Die nach Sachsen (2,64 Promille) größten Verordnungsanteile bei Arzneimitteln mit einer „roten Nutzen-Ampel“ finden sich neben Sachsen-Anhalt (2,62 Promille) auch in Thüringen (1,87 Promille). Bremen weist mit 0,77 Promille die niedrigste Verordnungsprävalenz auf.

Die wirkstoffbezogenen Versorgungsanalysen zeigten, dass die Verordnungszahlen nach der Markteinführung häufig in den ersten sechs bis zwölf Monaten ansteigen, woraufhin unterschiedliche Entwicklungen folgen: So stiegen die Verordnungszahlen vom VEGF-Inhibitor Aflibercept (Eylea®) nach der Markteinführung Ende 2012 im Oktober des darauffolgenden Jahres exponentiell an, was möglicherweise mit der Zulassungserweiterung auf die Indikation „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses oder Zentralvenenverschluss“ in Zusammenhang gebracht werden kann. Der Tyrosinkinaseinhibitor Vandetanib (Caprelsa®) erreichte hingegen nach seinem Marktzugang im März 2012 schon nach drei Monaten ein relativ gleichmäßiges Verordnungsplateau.

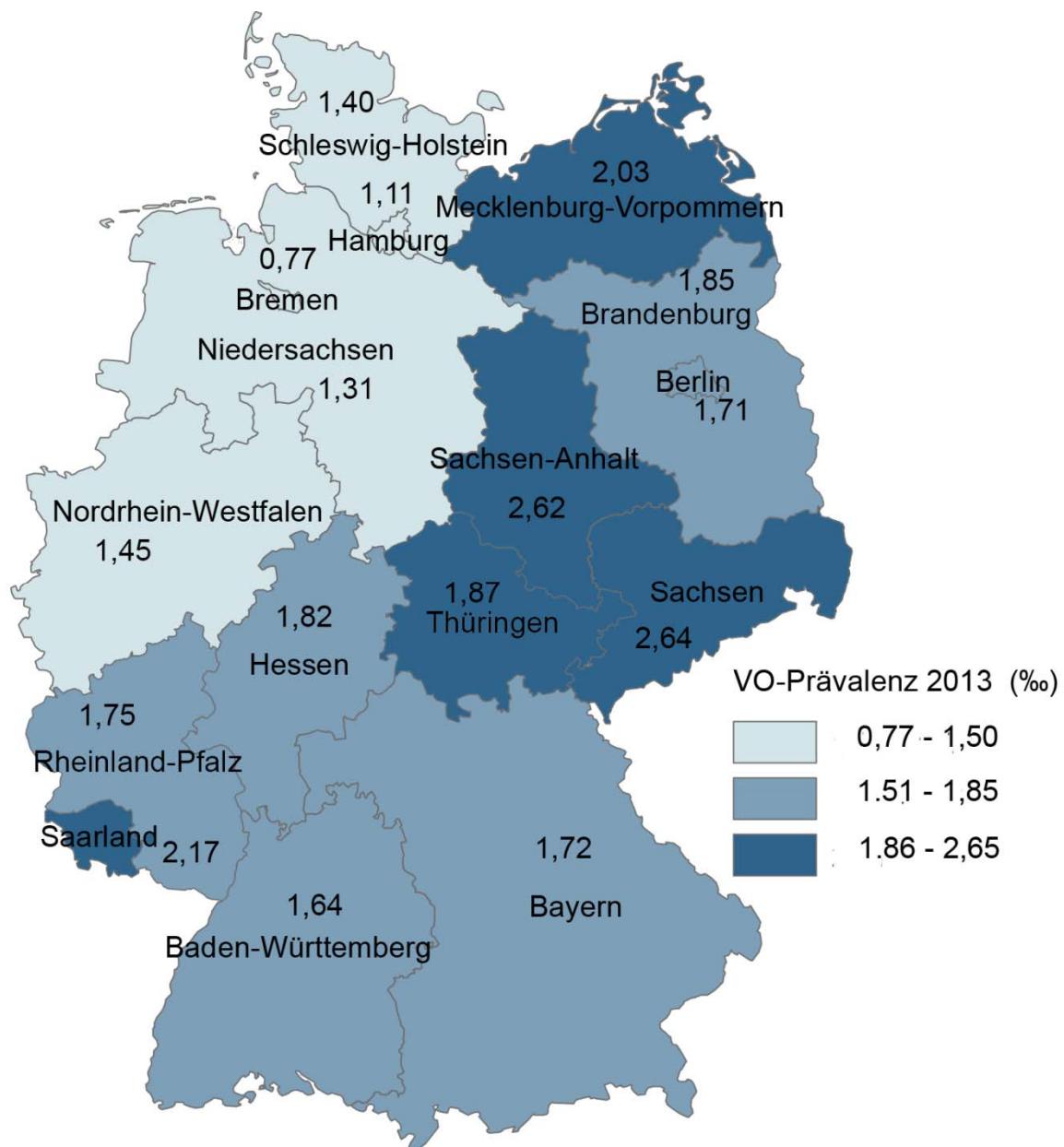


Abbildung 64: Verordnungsprävalenz der neuen Wirkstoffe aus dem Jahr 2012 ohne Zusatznutzen („rote Ampel“) für TK-Versicherte in Promille nach Bundesländern (nur Verordnungen im Jahr 2013)

7 Neue Arzneimittel zur Behandlung von Multipler Sklerose

Gerd Glaeske

7.1 Die Marktentwicklung von Fingolimod (Gilenya®)

Am 29. März 2012 wurde das Ergebnis der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Präparat Gilenya® mit dem Wirkstoff Fingolimod auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses publiziert (G-BA, 2012j). Das Mittel war zunächst zugelassen zur krankheitsmodifizierenden Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) bei erwachsenen Patienten, bei denen trotz der Behandlung mit einem Beta-Interferon (IFN-β) weiterhin eine hohe Krankheitsaktivität besteht und bei Patienten, die unter einer rasch fortschreitenden schweren schubförmig-remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression pro Jahr, leiden. Im Verfahren zur Nutzenbewertung hat der Gemeinsame Bundesausschuss in seiner Sitzung folgende Ergebnisse verabschiedet:

- Im Vergleich mit dem Mittel Glatirameracetat wird bei Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die nicht auf IFN-β angesprochen haben, kein Zusatznutzen gesehen.
- Im Vergleich mit IFN-β für Patienten mit hochaktiver RRMS, die vorher noch keine IFN-β-Behandlung bekommen haben, wird kein Zusatznutzen gegenüber IFN-β (1a oder 1b) gesehen.
- Bei Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS wird gegenüber der Behandlung mit IFN-β 1a ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

Wegen der Befristung der ersten Bewertung bis zum 29. März 2015 musste der pU bis zum Juli 2015 einen Zusatzbericht nach § 35a SGB V zur neuerlichen Beratung über den Zusatznutzen von Fingolimod einreichen (siehe § 35a, 3). Das erneute Verfahren nach der Befristung wurde zum 1. April 2015 begonnen. Mittlerweile liegt die Nutzenbewertung vom IQWiG vor (IQWiG, 2015a):

- Im Vergleich mit dem Mittel Glatirameracetat oder IFN-β 1a oder 1b wird bei Patienten mit hochaktiver RRMS (vollständige Vorbehandlung mit IFN-β) kein Zusatznutzen gesehen.
- Im Vergleich zur Fortführung der krankheitsmodifizierenden Therapie mit IFN-β mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus, der normalerweise mindestens ein Jahr andauert, wird bei Patienten mit hochaktiver RRMS (keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β) ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gesehen.
- Im Vergleich mit dem Mittel Glatirameracetat oder IFN-β 1a oder 1b wird bei weiblichen Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gesehen, bei Patienten männlichen Geschlechts hingegen ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Wegen einer Zulassungserweiterung am 23. Mai 2014 fasste der G-BA am 18. Dezember 2014 erneut einen Beschluss über den Zusatznutzen von Fingolimod. Die Zulassungserweiterung bezog sich auf Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz der Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie. In der Zulassung des neuen Anwendungsgebietes für Gilenya® ist die Beschränkung der *Vorbehandlung der Patienten mit IFN-β* ersetzt durch *mindestens eine krankheitsmodifizierende Therapie für die schubförmig-remittierend verlaufende Multiple Sklerose*.

Auch diese Indikationserweiterung erhielt im Vergleich zur Therapie mit Glatirameracetat oder IFN- β -1a und -1b die Bewertung: Ein **Zusatznutzen** ist **nicht belegt**.

Insgesamt war das Ergebnis der frühen Nutzenbewertung für Novartis ohne Frage ernüchternd. Hinzu kamen Sicherheitswarnungen wegen unerwünschter Wirkungen am Herzen (siehe auch der Rote-Hand-Brief zu Gilenya® vom 26. Januar 2012), die dazu führten, dass in der Beschlussfassung des G-BA auch kardiologische Kontrolluntersuchungen als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen aufgeführt wurden. Nach wie vor gilt die Langzeitverträglichkeit des Immunsuppressivums als nicht ausreichend untersucht, es sind Einzelfallmeldungen über plötzliche Todesfälle nach der Einnahme von Fingolimod bekannt geworden. Patienten mit kardiovaskulären Risiken und solche, die andere Arzneimittel mit Wirkung auf die Herzreizleitung einnehmen, sollten dieses Mittel daher nicht verordnet bekommen. Fingolimod wirkt im Tierversuch teratogen, im Gegensatz zu beispielsweise Interferon und Azathioprin bestehen aber noch keine Erfahrungen bei Schwangeren (www.embryotox.de). Frauen, die mit diesem MS-Mittel behandelt werden, müssen daher zuverlässig und wirksam verhüten, für Männer gibt es hingegen keine Einschränkungen.

Trotz all dieser Bedenken und Einschränkungen sind die Verordnungsmengen von Gilenya® seit seinem Markteintritt deutlich angestiegen.

Im Dossier des pU zur Nutzenbewertung war die Zielpopulation für Fingolimod in der GKV mit 9.734 Patienten angegeben worden, der G-BA sah Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen jedoch nur für die Gruppe von Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS. In der Bekanntmachung im Bundesanzeiger (G-BA, 2012j) war diese Gruppe auf 1.500 Personen geschätzt worden und damit auf etwa ein Prozent der geschätzten Gesamtpopulation von MS-Patienten, die für Deutschland mit 120.000 bis 140.000 Erkrankten angegeben wird. Allein in der TK werden seit dem Jahr 2012 jährlich annähernd 1.500 Versicherte mit Fingolimod behandelt, im Jahre 2013 wurden 1.331 Patienten damit therapiert, in den ersten zwei Quartalen des Jahres 2014 waren es 1.370 (siehe Tabelle 13). Damit werden im ersten Halbjahr 2014 insgesamt 11,3 Prozent aller arzneimittel-behandelten 12.096 bei der TK versicherten MS-Patienten mit Fingolimod behandelt. Bezogen auf die Schätzungen im Dossier und in der Bekanntmachung im Bundesanzeiger vom 4. Mai 2012 kann eine Fehlversorgung bei Versicherten der TK angenommen werden.

Mit diesen Verordnungsmengen korrelieren auch die Ausgaben der TK für dieses MS-Mittel. Die Jahrestherapiekosten pro Patient werden in der Bekanntmachung des Bundesanzeigers mit 26.432,71 Euro für die Grundgesamtheit der Zielpopulation angegeben – einschließlich der Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, wie beispielsweise ophthalmologische und kardiologische Kontrolluntersuchungen, Tests auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus (VZV) (bei nicht anamnestisch bekannter Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das VZV) sowie Impfungen gegen das VZV. Die entsprechenden Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie mit Interferon betragen insgesamt rund 18.390 Euro. Eine weder notwendige noch geeignete Therapie mit Fingolimod für die Mehrheit der MS-Patienten erhöht daher deutlich die Ausgabenbelastungen bei den Krankenkassen für die MS-Behandlung. Die Gesamtmenge der Verordnungen von Fingolimod zu Lasten der GKV von 2,2 Mio. Tagesdosen im Jahr 2013 mit Nettokosten von 64,02 Euro pro DDD verursachen 23.433 Euro Nettokosten und damit annähernd den vom G-BA genannten Jahresbetrag. Mit der empfohlenen täglichen Anwendung würden mit den 2,2 Mio. DDD etwa 6.030 Patienten mit Fingolimod zu Lasten der GKV behandelt werden. Der pU hatte in seinem Dossier die in Frage kommende Population sogar auf etwa 9.500 Patienten (nach der Indikationserweiterung) geschätzt. In der GKV werden derartig viele Patienten jedoch offensichtlich nicht mit Fingolimod behandelt.

Wenn in der GKV statt der geschätzten 6.030 mit 2,2 Mio. DDD behandelten MS-Patienten die vom G-BA als zweckmäßig deklarierte Therapie (IFN) für 4.500 Patienten gewählt werden würde, wäre das Einsparpotential beträchtlich. Für die Fingolimod-Therapie müssten nur 35,1 Mio. Euro für die Therapie der 1.500 Patienten, bei denen es potentiell Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen gibt, und etwa 82,7 Mio. Euro für die IFN-β-Therapie ausgegeben werden. Aus der Vermeidung dieser Fehlversorgung würde ein Einsparpotential von 22,8 Mio. Euro resultieren (immerhin knapp 17 Prozent, berechnet auf die Fingolimod-Ausgaben).

Jahr	Wirkstoff**	Bruttoausgaben in Mio. Euro	Anzahl Packungen	Anzahl TK-Versicherte mit MS	Prozentsatz Anzahl TK-Versicherte mit MS gesamt	Prozentsatz Anzahl an Bruttoausgaben gesamt
2012	Fingolimod	16,83	7.240	831	7,3%	9,11%
	Gabe von weiteren AM* kein Fingolimod	167,84	79.748	10.498	92,7%	90,89%
	Gesamt	184,67	86.988	11.329	100,0%	100,0%
2013	Fingolimod	28,31	12.179	1.331	10,4%	13,01%
	Gabe von weiteren AM* kein Fingolimod	189,28	86.667	11.490	89,6%	86,99%
	Gesamt	217,59	98.846	12.821	100,0%	100,0%
2014 (1. und 2. Quartal)	Fingolimod	14,91	7.423	1.371	11,3%	13,27%
	Gabe von weiteren AM* kein Fingolimod	97,43	39.271	10.725	88,7%	86,73%
	Gesamt	112,34	46.694	12.096	100,0%	100,0%

*berücksichtigte ATC-Codes: L03AX13, L04AA34, L04AA23, L03AB07, L03AB08, L04AA31, L04AX01. Datenbasis: Apothekendaten Januar 2012 bis Juni 2014; Diagnosedaten Januar 2011 bis Juni 2014. Kriterium: Die Diagnose (ICD G35) muss vor der Verordnung erfolgt sein. Es werden nur Verordnungen berücksichtigt, denen eine Diagnose zugeordnet werden kann. **Die Wirkstoffe PEG-Interferon und Dimethylfumarat werden bei dieser Auswertung nicht berücksichtigt, da PEG-Interferon nicht immer einen eigenen ATC-Code hatte.

Tabelle 13: Übersicht der Verordnungen von Fingolimod und weiterer medikamentöser Therapien bei TK-Versicherten mit MS-Erkrankung (ICD G35)

Tabelle 13 zeigt die Ausgaben für die Verordnungen von Fingolimod sowie die Gesamtausgaben für die medikamentöse Behandlung von MS bei der TK in den Jahren 2012, 2013 und den ersten beiden Quartalen des Jahres 2014. 28,3 Mio. Euro werden z.B. im Jahre 2013 für die Behandlung von 1.331 Patienten mit Fingolimod ausgegeben (10,4 Prozent aller arzneimittel-behandelten MS-Patienten), das sind 13 Prozent der Gesamtausgaben für die MS-Behandlung in der TK. Im Durchschnitt entfallen somit auf jeden Fingolimod-Patienten 21.270 Euro im Jahre 2013, während bei den anderen MS-Patienten 16.470 Euro an Arzneimittelkosten anfallen, also pro Patienten 4.800 Euro weniger. Wenn in diesem Zusammenhang angenommen werden kann, dass bei nur etwa einem Prozent der gesamten MS-Population bei der TK mit der Fingolimod-Behandlung Anhaltspunkte für einen geringen Zusatznutzen vorhanden sind, bekommen etwa neun Prozent dieser MS-Kranken nicht

unbedingt therapeutisch notwendig dieses Arzneimittel. Das Einsparpotential läge daher bei etwa 5 Mio. Euro im Jahre 2013.

Die Verordnungen für Fingolimod betreffen vor allem MS-Patienten in jüngeren bis mittleren Altersgruppen (siehe Abbildung 65). Nach den vorliegenden epidemiologischen Daten tritt die Multiple Sklerose in der Zeit zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr erstmals auf, ein auffällig hoher Anteil der Neuerkrankungen tritt um das 30. Lebensjahr auf.

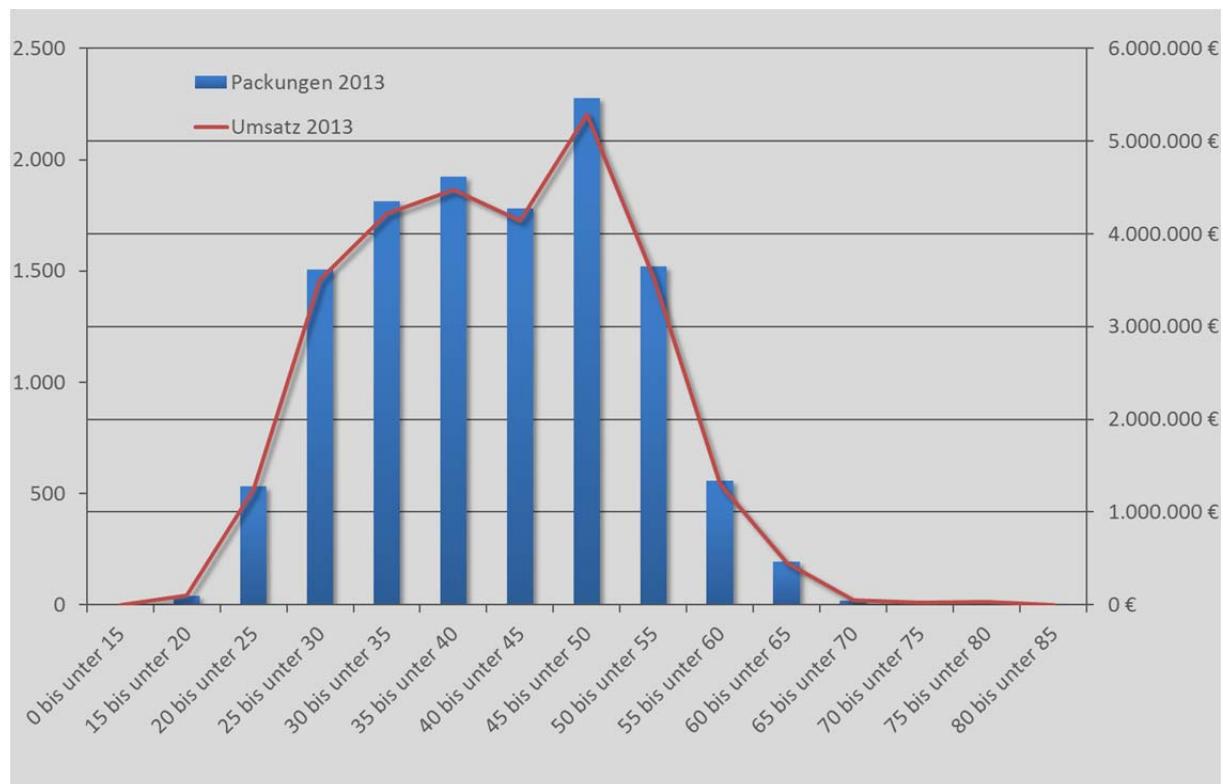


Abbildung 65: Ausgaben und verordnete Packungen von Fingolimod nach Alter der TK-Versicherten mit einer MS-Diagnose im Jahr 2013

Bei Frauen tritt die chronisch-entzündliche Erkrankung etwa doppelt so häufig auf wie bei Männern und ist nicht auf die höhere Lebenserwartung von Frauen zurückzuführen (Hoffmann et al., 2009). Die Fingolimod-Population bei der TK stimmt mit diesen alters- und geschlechtsspezifischen epidemiologischen Befunden durchaus überein (siehe Abbildung 66).

Entsprechend den epidemiologischen Krankheitsmustern verteilen sich auch die verordneten Packungen: Da Frauen eine höhere Prävalenz der MS aufweisen, liegt die Anzahl der verordneten Packungen bei ihnen auch deutlich höher (siehe Abbildung 67).

In diesem Zusammenhang wird deutlich, wie dringend erforderlich es ist, Patientinnen und Ärzte an das teratogene Potential von Fingolimod zu erinnern. Schließlich zeigt die Verteilung der Patienten, dass häufig Frauen im gebärfähigen Alter dieses Mittel verordnet bekommen (siehe Abbildung 66, Abbildung 67).

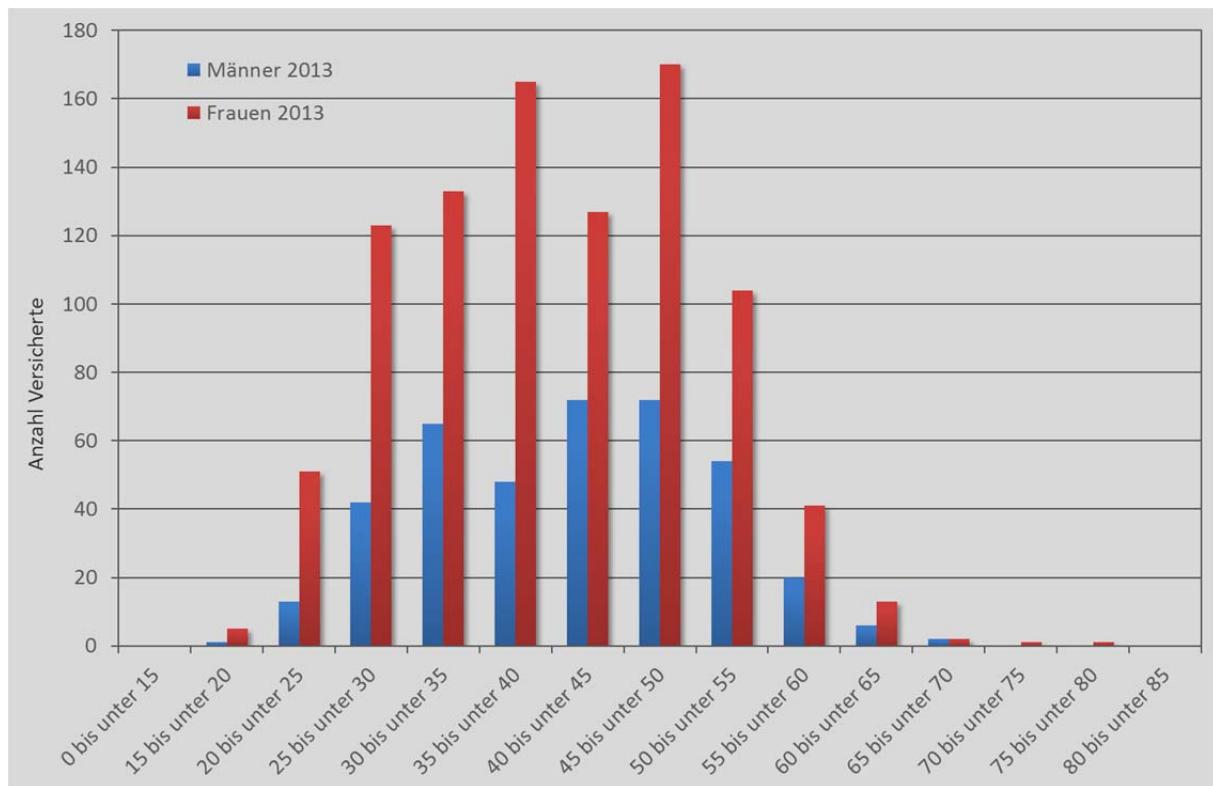


Abbildung 66: Verteilung der Patienten mit Fingolimod-Verordnungen nach Alter und Geschlecht im Jahr 2013

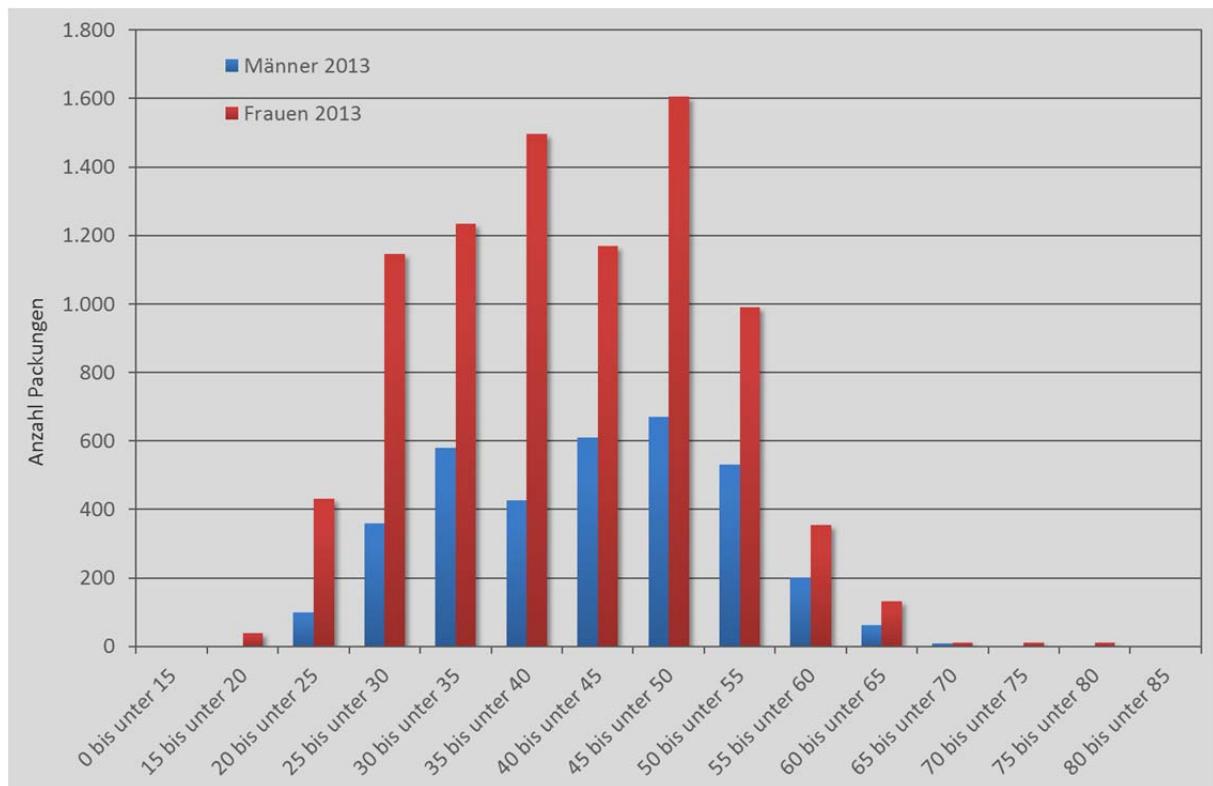
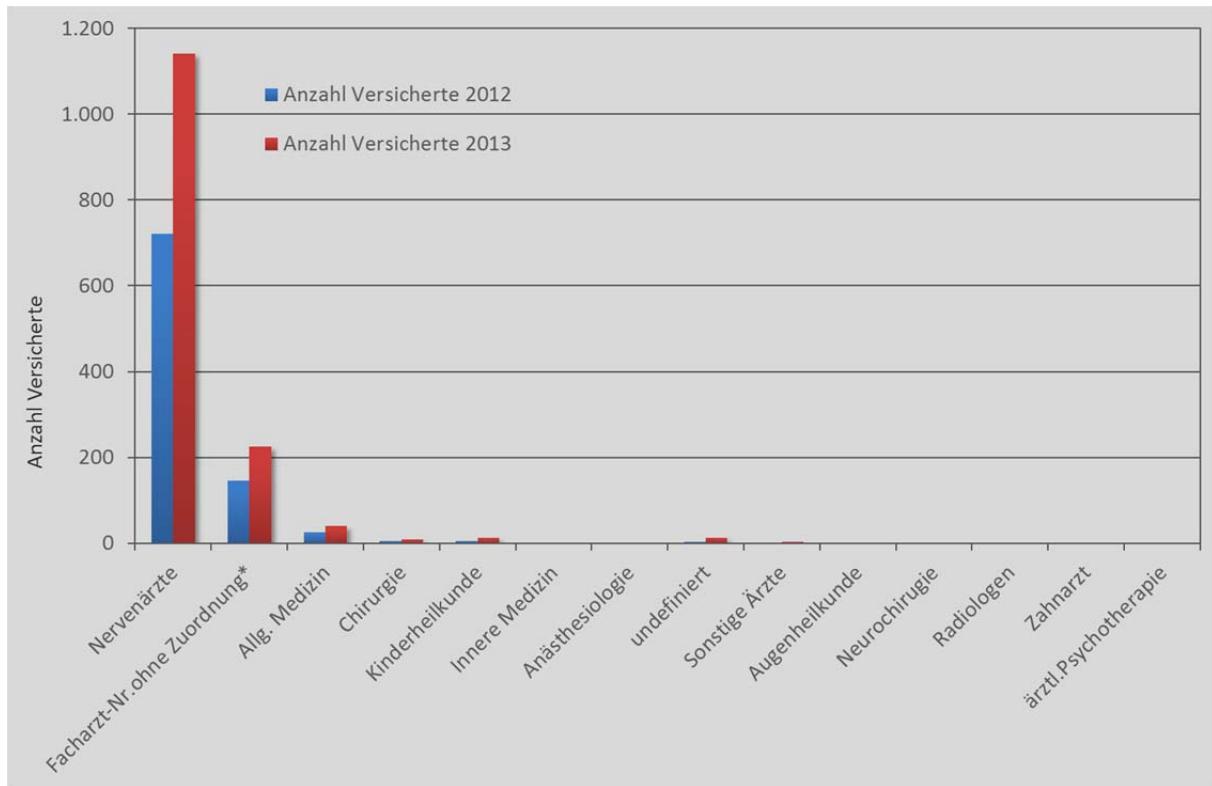


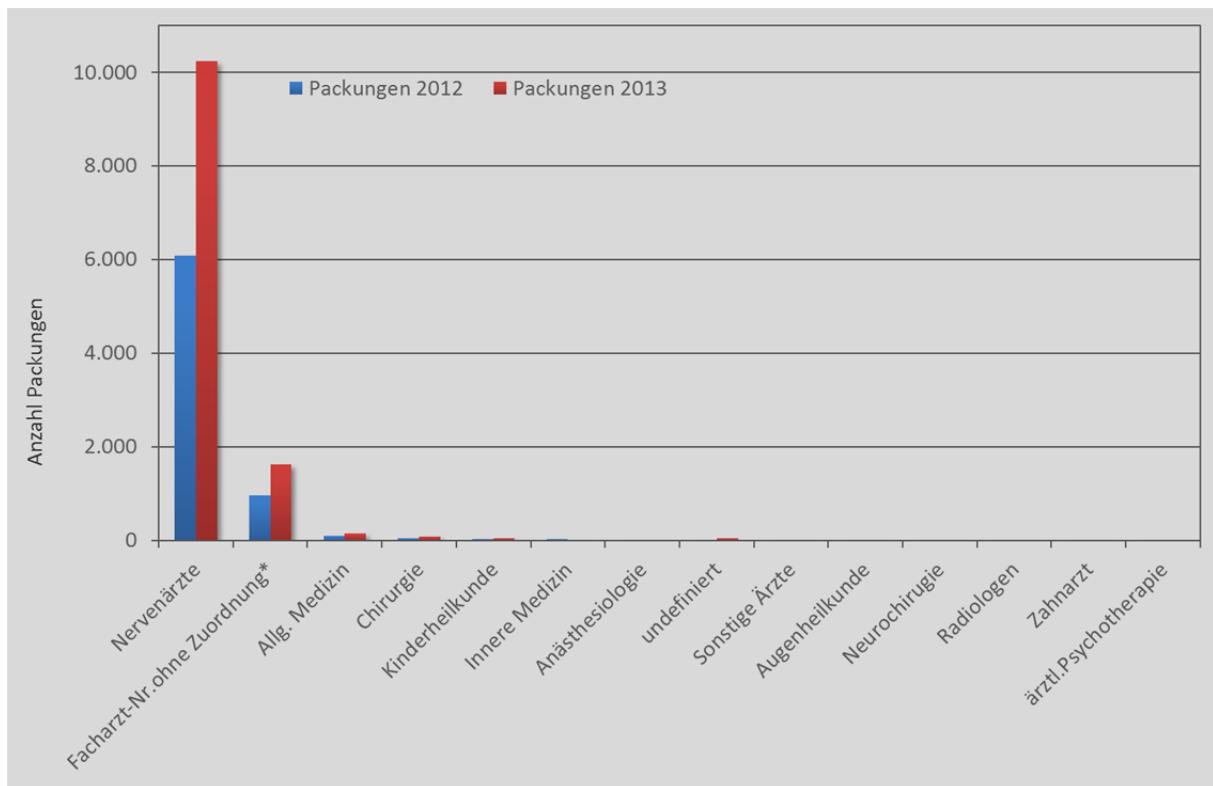
Abbildung 67: Verordnete Packungen Fingolimod nach Alter und Geschlecht im Jahr 2013

Die Verordnungen von Fingolimod zu Lasten der TK für die 1.331 Patienten haben im Jahre 2013 vor allem neurologisch tätige Fachärzte aus dem niedergelassenen Bereich und aus Fachambulanzen vorgenommen. Auf ihre Verordnungen entfallen daher auch die höchsten Ausgaben (siehe Abbildung 68, Abbildung 69, Abbildung 70).



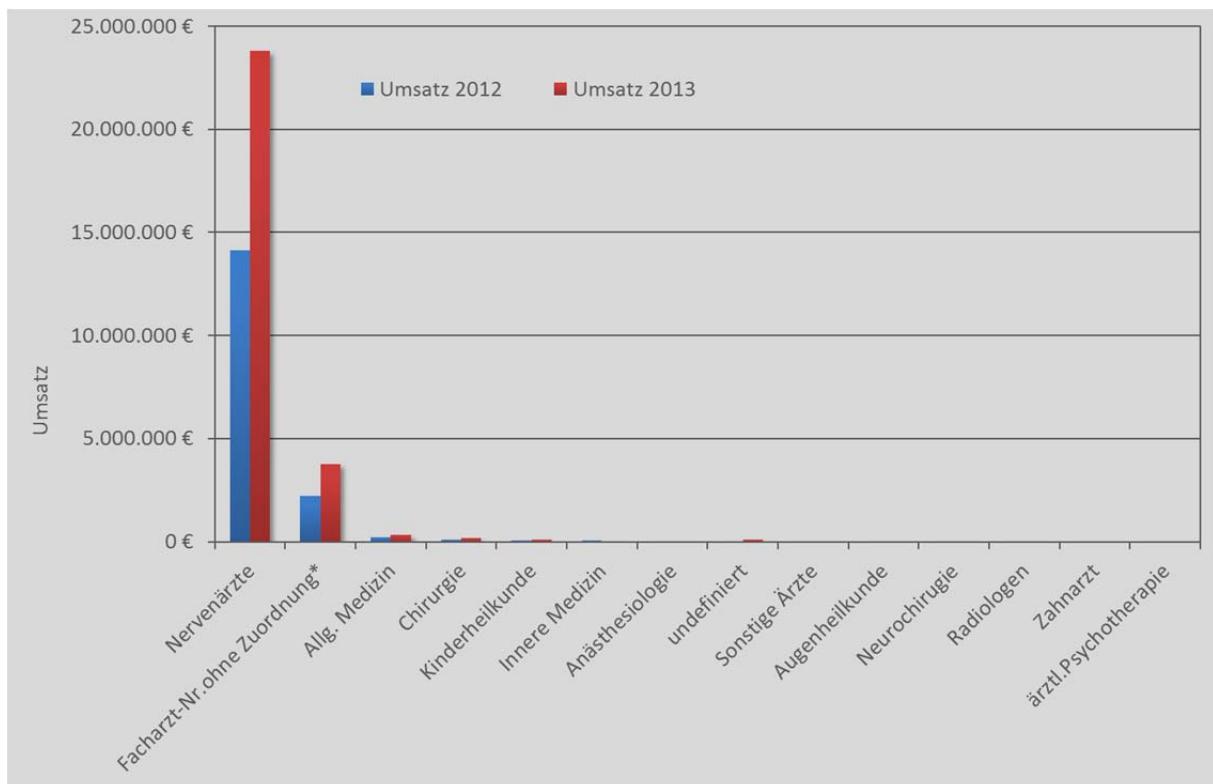
* beschreibt Pseudonummern wie 999999900, bei Institutsambulanzen, Spezialzentren, Bundeswehrzentren

Abbildung 68: Anzahl der mit Fingolimod behandelten Versicherten nach Arztgruppen in den Jahren 2012 und 2013



* beschreibt Pseudonummern wie 999999900, bei Institutsambulanzen, Spezialzentren, Bundeswehrzentren

Abbildung 69: Verordnete Packungen von Fingolimod nach Arztgruppen in den Jahren 2012 und 2013



* beschreibt Pseudonummern wie 999999900, bei Institutsambulanzen, Spezialzentren, Bundeswehrzentren

Abbildung 70: Umsatz von Fingolimod nach Arztgruppen in den Jahren 2012 und 2013

7.2 Lange vor Fingolimod: Der Wirkstoff Azathioprin

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei der Verordnung von Azathioprin zur Behandlung der MS, das unter dem Handelsnamen Imurek® im Jahre 1965 erstmals angeboten wurde. Vor der im Jahr 1995 eingeführten Therapie mit IFN-β wurden vor allem Glukokortikoidsteroide und Azathioprin zur Behandlung der MS eingesetzt. Seit einigen Jahren wird in Publikationen darauf hingewiesen, dass Azathioprin eine ähnliche Nutzen-Schaden-Relation aufweist wie IFN-β (Casetta et al., 2009). Es fehlen allerdings methodisch hochwertige Studien, vor allem direkte Vergleichsstudien gegen Glatirameracetat oder IFN-β nach den heutigen wissenschaftlichen und regulatorischen Standards. Azathioprin wird im Zusammenhang mit einer wirtschaftlichen Verordnungsweise in den Therapieempfehlungen des G-BA immer noch erwähnt. Die Jahrestherapiekosten liegen für dieses Immunsuppressivum nur bei rund 1.600 Euro (G-BA, 2015a). Dort heißt es: „In einer vergleichenden Darstellung wurde gezeigt, dass für das Kriterium Verminderung der Schubzahl durch Azathioprin vergleichbare Ergebnisse erreicht werden können wie durch neuere Therapieprinzipien, zu denen Interferon-beta und Glatirameracetat gehören. Eine signifikante Verlangsamung der Krankheitsprogression ist für Azathioprin jedoch nicht belegt. Die Azathioprin-Zielgruppe sind Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit IFN-β nicht möglich ist oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde. Der Vorteil einer oralen Anwendung ist gegeben. Die Startdosis besteht aus 2,5 mg/kg KG, gegeben in zwei oder drei Einzeldosen. Die weitere Therapiesteuerung erfolgt nach Verträglichkeit und insbesondere den hämatologischen Kriterien. Der Nutzen einer Kombinationstherapie von Azathioprin mit Interferon-beta 1 ist nicht belegt und Gegenstand der klinischen Forschung“ (G-BA, 2015a).

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) nennt Azathioprin in ihrer 2014 überarbeiteten Leitlinie entsprechend seiner Zulassung als Mittel der Reserve, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit IFN-β nicht möglich ist oder wenn unter der Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht werden kann (Abbildung 71).

Bei der Behandlung von TK-Versicherten mit MS wird Azathioprin besonders häufig bei älteren Menschen ab dem 45. Lebensjahr eingesetzt (Abbildung 72). Offensichtlich handelt es sich hierbei um diejenigen Patienten, bei denen unter Azathioprin eine stabile Behandlungssituation erreicht werden konnte und die daher weiter mit diesem Medikament behandelt werden.

Indikation	CIS ¹		RRMS ¹			SPMS ¹	
	(Hoch-) aktive Verlaufsform	Milde/moderate Verlaufsform	1. Wahl	2. Wahl	3. Wahl	mit aufgesetzten Schüben	ohne aufgesetzte Schübe
Verlaufsmodifizierte Therapie			<ul style="list-style-type: none"> - Alemtuzumab - Fingolimod - Natalizumab 	<ul style="list-style-type: none"> - Mitoxantron (- Cyclophosphamid)⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> - Experimentelle Verfahren 		
Schubtherapie			<ul style="list-style-type: none"> - Glatirameracetat - INF β-1a i.m. - INF β-1a s.c. - INF β-1b s.c. 	<ul style="list-style-type: none"> - Dimethylfumerat - Glatirameracetat - INF β-1a i.m. - INF β-1a s.c. - INF β-1b s.c. - PEG-INF β-1a s.c. - Teriflunomid (- Azathioprin)² (- IVIa)² 	<ul style="list-style-type: none"> - INF β-1a s.c. - INF β-1b s.c. - Mitoxantron (- Cyclophosphamid)⁴ 		
			2. Wahl			- Plasmaseparation	
			1. Wahl			- Methylprednisolonpuls	

Quelle: DGN (2014)

CIS = *Clinically Isolated Syndrome* (klinisch isoliertes Syndrom), dabei kann es sich um das Anfangsstadium der MS handeln. Kennzeichnend ist die Beschränkung der ersten neurologischen Erscheinungen auf ein bestimmtes Gebiet (beispielsweise auf den Sehnerv).

SPMS = Sekundär progrediente MS, Verschlechterung der MS-bedingten Symptome und neurologischen Ausfallscheinungen. Nachdem anfänglich noch einzelne Schübe auftreten können, nach denen sich die körperliche Behinderung etwas zurückbilden kann, kommt es im weiteren Verlauf der Erkrankung zu einem dauerhaften Fortschreiten der Erkrankung ohne Perioden der Remission.

Bei Versagen einer verlaufsmodifizierenden Therapie bei milder/moderater Verlaufsform einer MS werden diese Patienten wie eine aktive MS behandelt.
¹Substanzen in alphabetischer Reihenfolge; die hier gewählte Darstellung impliziert KEINE Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen innerhalb einer Indikationsgruppe (dargestellt innerhalb eines Kastens). ²Zugelassen wenn IFN-β nicht möglich oder unter Azathioprin-Therapie stabiler Verlauf erreicht. ³Einsatz nur postpartal im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen. ⁴Zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunerkrankungen, somit lediglich nur für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorzusehen, idealerweise nur an ausgewiesenen MS-Zentren.

Abbildung 71: Stufentherapie der Multiplen Sklerose

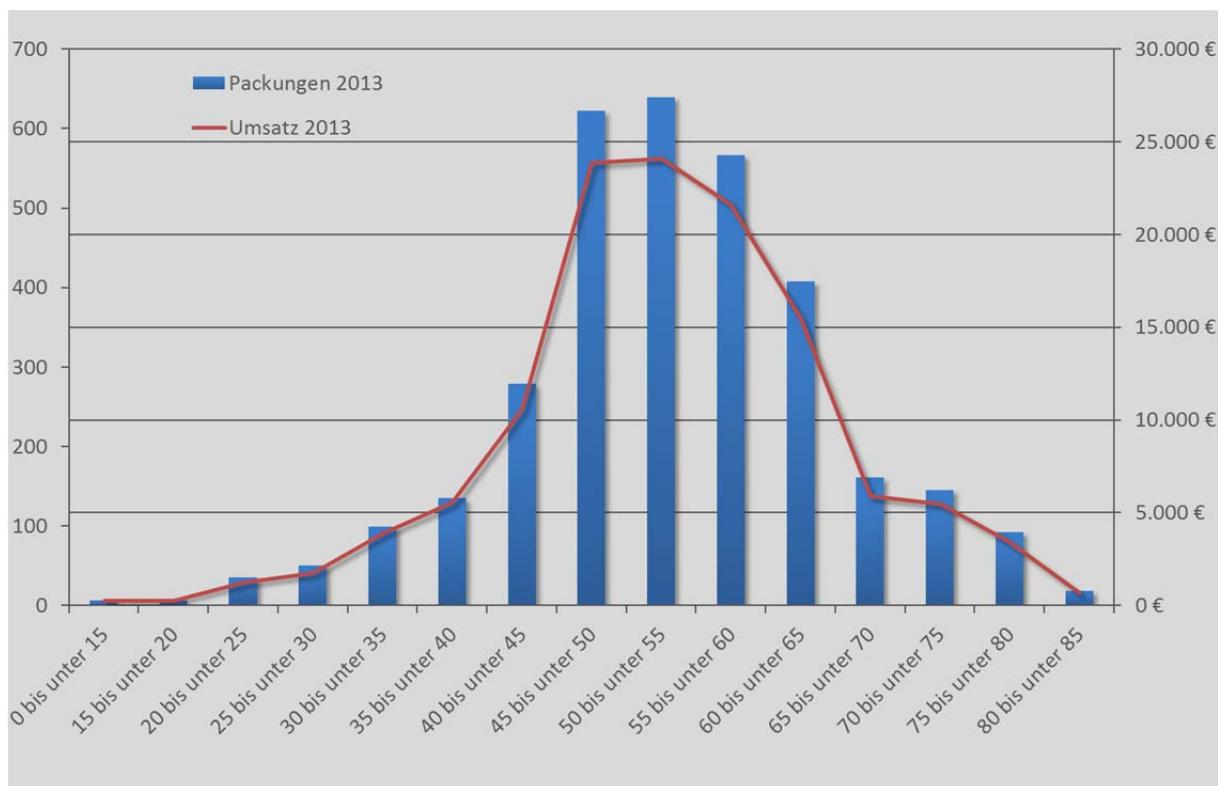


Abbildung 72: Ausgaben und verordnete Packungen von Azathioprin nach Alter der TK-Versicherten mit einer MS-Diagnose im Jahr 2013

Die Anzahl der Versicherten, die mit Azathioprin behandelt werden, liegt deutlich niedriger als die der Fingolimod-Patienten, und auch hier, wie insgesamt bei MS, sind die Frauen in der Überzahl (Tabelle 14).

Wirkstoff	Anzahl Patienten 2012	Anzahl Patienten 2013	Anzahl Patienten 1. und 2. Quartal 2014
Azathioprin	335 ♀ + 157 ♂ = 492	332 ♀ + 173 ♂ = 505	278 ♀ + 140 ♂ = 418
Fingolimod	595 ♀ + 236 ♂ = 831	936 ♀ + 395 ♂ = 1.331	959 ♀ + 412 ♂ = 1.371

Tabelle 14: Verteilung und Anzahl der MS-Patientinnen und Patienten auf die Wirkstoffe Azathioprin und Fingolimod auf Basis von TK-Routinedaten

Entsprechend geschlechtsunterschiedlich fallen auch die verordneten Packungsmengen von Azathioprin-haltigen Arzneimitteln aus (vorzugsweise Imurek®, weil dieses Mittel für die Anwendung bei MS zugelassen ist) (Abbildung 73).

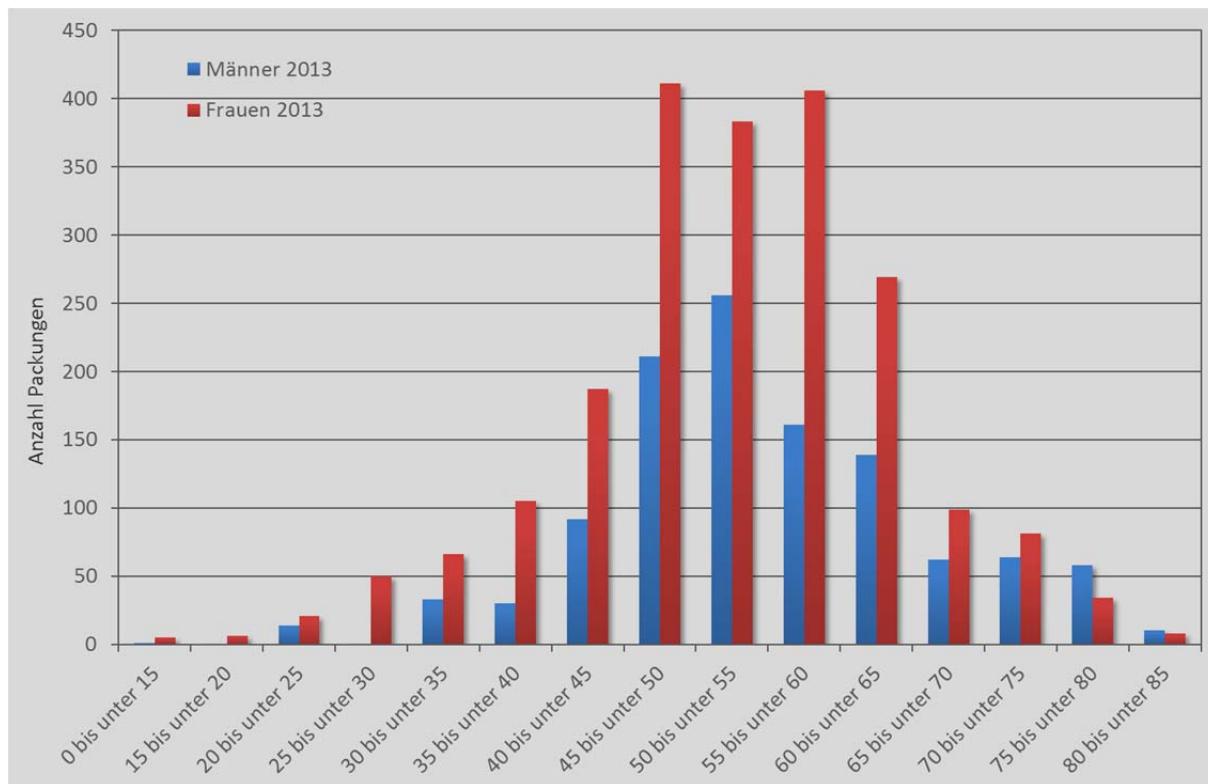


Abbildung 73: Verordnete Packungen von Azathioprin nach Alter und Geschlecht im Jahr 2013

An der Versorgung von MS-Patienten, die mit Azathioprin behandelt werden, sind weit mehr Arztgruppen beteiligt als bei den mit Fingolimod behandelten MS-Patienten. Zwar dominieren auch hier die Neurologen, Azathioprin wird aber an weitaus mehr Patienten von Fachärzten für Allgemeinmedizin und Innere Medizin verordnet. Dies hat möglicherweise damit zu tun, dass Azathioprin nicht nur bei den hochaktiven Verlaufsformen, sondern auch bei milden oder moderaten Ausprägungen der MS eingesetzt werden kann. Außerdem sind hierunter Patienten zu vermuten, die Azathioprin schon seit Jahren einnehmen und deren Verordnungen nicht jedes Mal durch einen Neurologen getätigten werden. Hinzu kommt die Tatsache der Budgeteinschränkungen für teure Immunmodulatoren, wohingegen das seit langem bekannte Azathioprin für viele Indikationen eingesetzt wird und das Budget weniger belastet (Abbildung 74).

Neurologen, Fachärzte für Allgemeinmedizin und Innere Medizin verordnen insgesamt die meisten Packungen mit Azathioprin-haltigen Arzneimitteln, sowohl im Jahre 2012 als auch im Jahre 2013. Da die Anzahl der TK-versicherten MS-Patienten, die mit Azathioprin behandelt wurden, von 492 im Jahre 2012 auf 505 im Jahre 2013 leicht anstieg, steigen auch die verordneten Mengen und die entsprechenden Ausgaben leicht an (Abbildung 75, Abbildung 76).

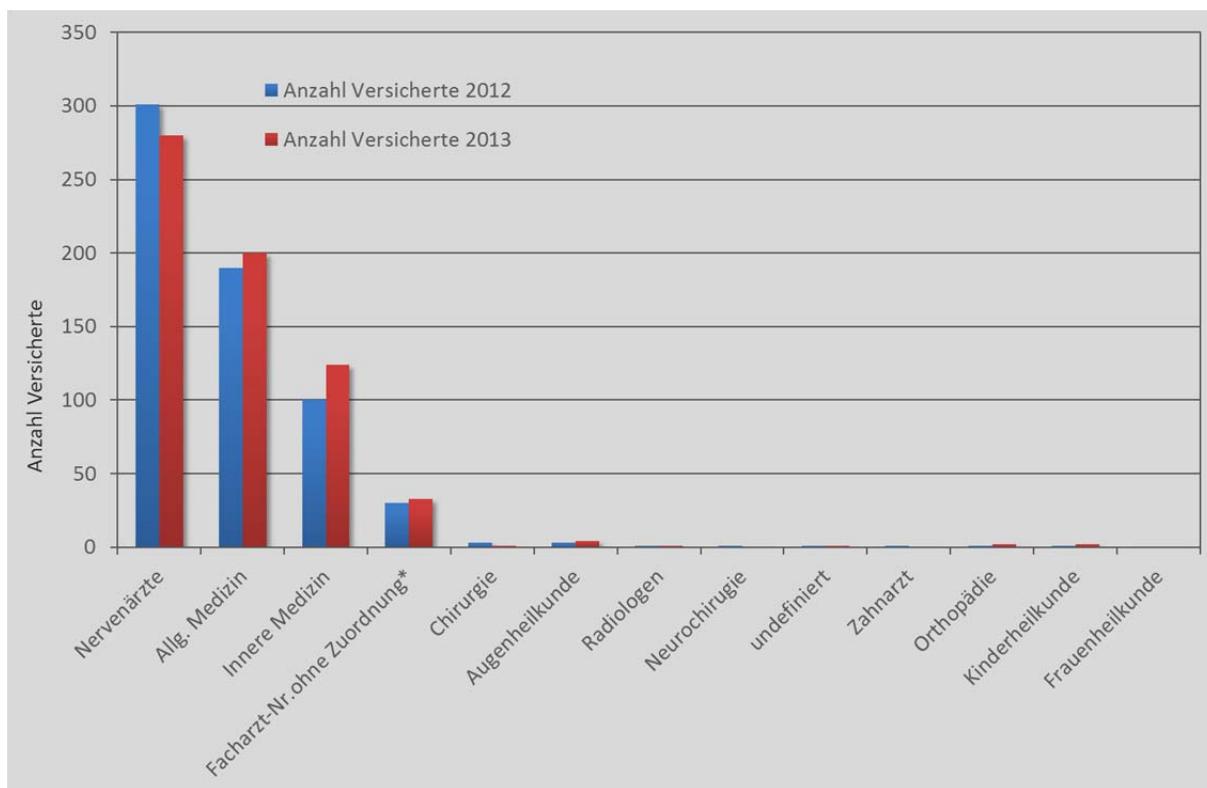


Abbildung 74: Anzahl der MS-Patientinnen und Patienten mit Verordnung von Azathioprin nach Arztgruppen

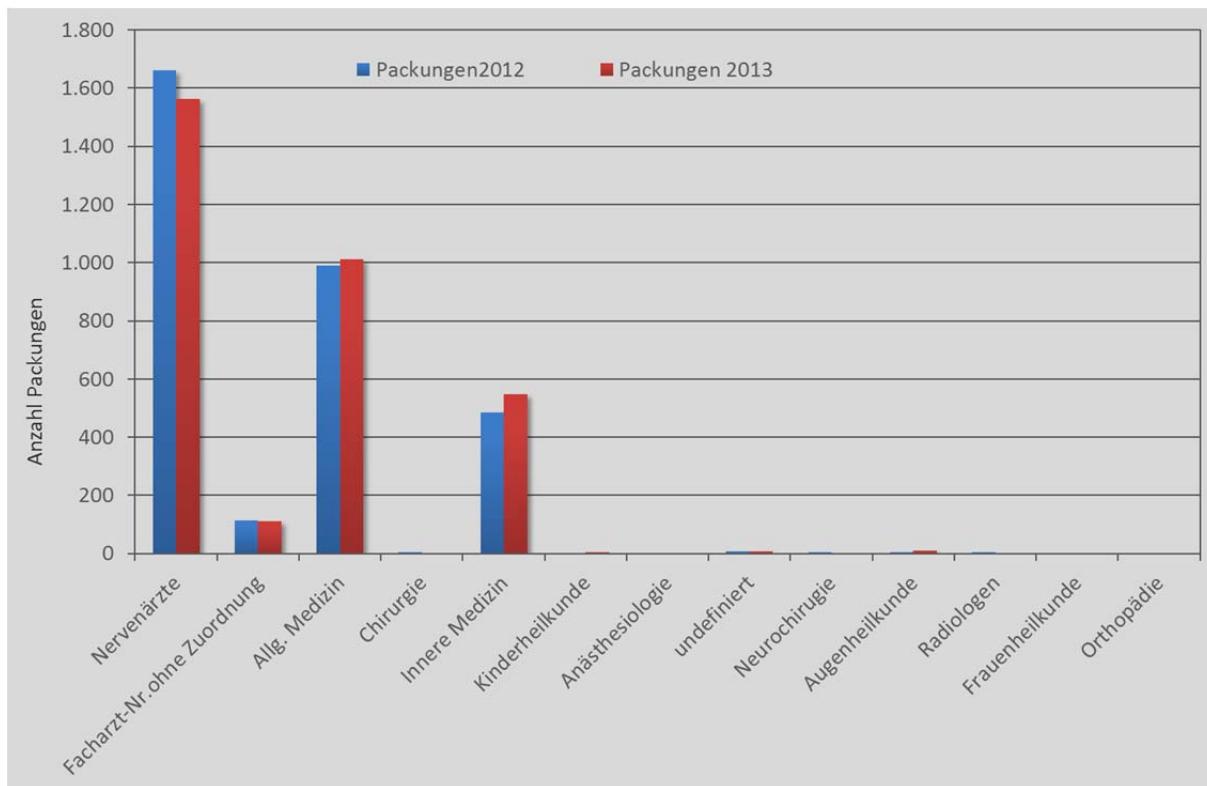


Abbildung 75: Packungsverordnung von Azathioprin nach Arztgruppen bei der Diagnose MS in den Jahren 2012 und 2013

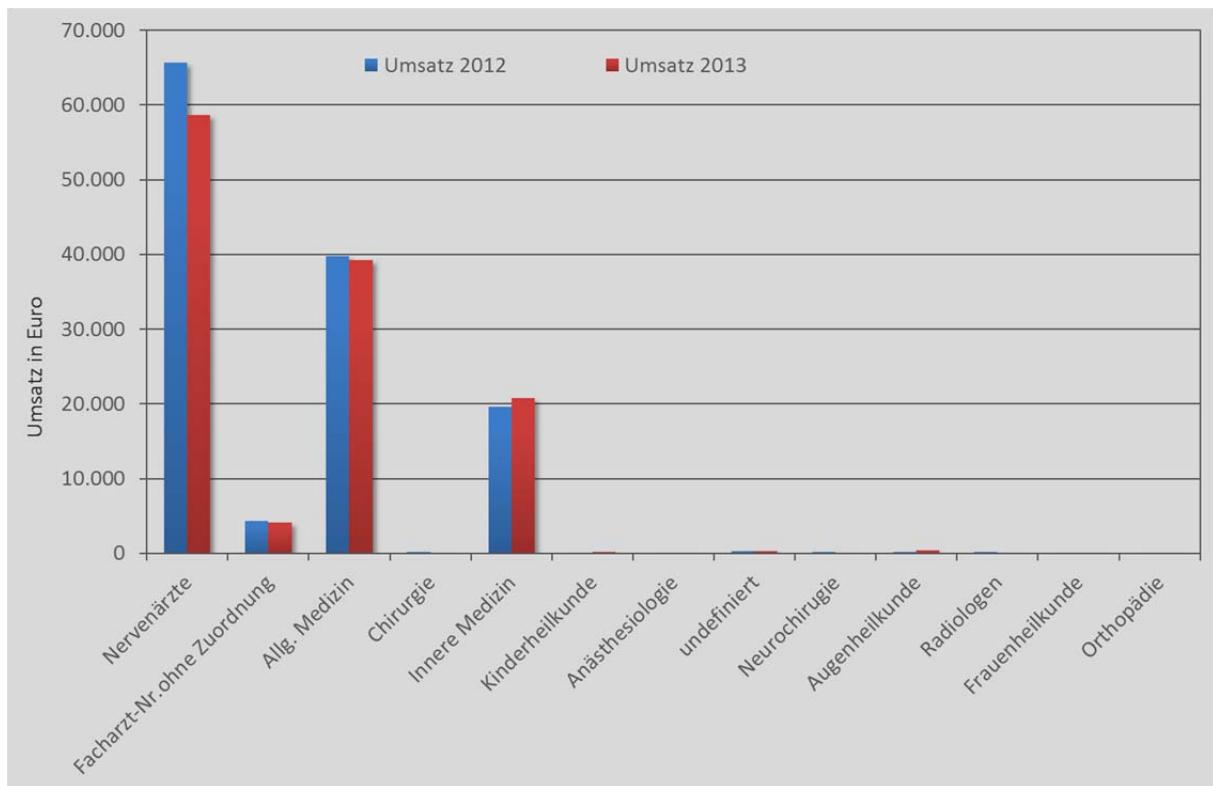


Abbildung 76: Umsätze von Azathioprin nach Arztgruppen in den Jahren 2012 und 2013

Azathioprin und Fingolimod sind in den therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung von MS als historische Eckpunkte anzusehen. Bis zum Jahr 1995 war Azathioprin zusammen mit Glukokortikoidsteroiden der gebräuchliche Wirkstoff, danach folgte die Zeit der Beta-Interferone, mit denen ein höherer Nutzen für die MS-Patienten verbunden war. Das gleiche galt für Glatirameracetat (Copaxone®), das erstmals 2004 auf dem Markt angeboten wurde und nach wie vor zu den meist verordneten Mitteln zur Behandlung der MS gehört. Natalizumab (Tysabri®), ein monoklonaler Antikörper, erweiterte im Jahre 2006 das Spektrum der MS-Arzneimittel, erhielt aber wegen des Risikos der Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) – einer Viruserkrankung, die tödlich enden kann – und wegen anderer problematischer Nebenwirkungen eine relativ enge Indikation. Das Mittel soll nur dann eingesetzt werden, wenn sich nach zwölf Monaten einer Behandlung mit IFN-β oder Glatirameracetat ein unzureichendes Therapieergebnis zeigt. Bei bestimmten Patienten können sich mit diesem monoklonalen Antikörper Vorteile sowohl in der Verringerung der Schubrate als auch in der Lebensqualität ohne Schubrate ergeben – dies gilt insbesondere für die Eskalationstherapie. IFN-β und Glatirameracetat bleiben also nach wie vor die zweckmäßige Vergleichstherapie für alle neuen MS-Mittel, die auf den Markt kommen, auch z.B. in Bezug auf das Präparat Tecfidera® mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat. Dies wird seit 2014 auf dem Markt angeboten und erzielte schon im ersten Jahr der Vermarktung außergewöhnlich hohe Umsatzanteile.

Der Wirkstoff Fingolimod (Gilenya®) ist nun in ähnlicher Indikation wie Natalizumab (Tysabri®) seit 2011 auf dem Markt. Für beide Mittel sind aktuelle Sicherheitshinweise nach der Marktzulassung publiziert worden. Bei der Einnahme von Fingolimod wurde neben der vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz und klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen infolge Verzögerung der AV-Überleitung im Jahr 2015 auch vor in Einzelfällen auftretender PML gewarnt.

In der GKV sind im Jahr 2013 im Zusammenhang mit der Verordnung bei MS für die in Tabelle 15 genannten Wirkstoffe folgende Mengen und Ausgaben zustande gekommen.

Wirkstoffe	DDD in Mio.	Änderung in Prozent gegenüber 2012	DDD-Nettokosten in Euro
IFN-β	13,8	+ 0,3 %	54,27
Glatirameracetat	5,8	+ 1,8 %	45,94
Natalizumab	1,8	+ 6,8 %	68,68
Fingolimod	2,2	+ 60,5 %	64,02

Quelle: Schwabe & Paffrath (2014), S. 795

* Azathioprin findet aufgrund unterschiedlicher Indikationsstellungen keine Berücksichtigung in dieser Tabelle

Tabelle 15: Verordnungen und Umsätze von MS-Arzneimitteln in der GKV im Jahr 2013

Dass daneben auch noch andere Arzneimittel (z.B. Glukokortikoidsteroide) verordnet werden oder viele Patienten auch über längere Zeiträume gar keine Arzneimittel einnehmen, muss vermutet werden. Tabelle 15 zeigt aber nachdrücklich die Kostensteigerungen, die die Behandlung der MS innerhalb eines Jahres erfahren hat. Die Ausgaben in der GKV betragen aktuell deutlich über 1,5 Mrd. Euro. Ob diese Kostenzuwächse auch zu einem entsprechenden Zuwachs im Nutzen geführt und welche Nebenwirkungen zu einer zusätzlichen Belastung von MS- Patienten geführt haben, sollte genauer untersucht werden.

8 Arzneimittel zur Behandlung onkologischer Erkrankungen in Deutschland – Besteht eine Korrelation zwischen stetig wachsenden Umsätzen und Nutzen?

Gerd Glaeske

ATC-Code	Bezeichnung	Industrieumsatz in Tsd. € (Anteil in Prozent vom Gesamtumsatz und Veränderung in Prozent gegenüber 2013)	Packungsabsatz in Tsd. (Anteil in Prozent vom Gesamtabsatz und Veränderung in Prozent gegenüber 2013)
L	Antineoplastika und Immunmodulatoren	5.942.190 20,3% (+ 5%)	7.129 0,5% (- 1%)
L1	Antineoplastika	1.640.436 5,6% (+ 3%)	1.957 0,1% (- 4%)
L2	Cytostatische Hormone	653.353 2,2% (+ 4%)	1.912 0,1% (+ 2%)
L3	Immunstimulatien	1.088.465 3,7% (- 7%)	641 0,0% (- 17%)
L4	Immunsuppressiva	2.559.936 8,8% (+ 14%)	2.620 0,2% (+ 3%)
N	Nervensystem	4.528.095 15,5% (+ 3%)	268.957 17,8% (0%)
A	Verdauungstrakt und Stoffwechsel	3.483.872 11,9% (+ 1%)	228.671 15,1% (0%)
J	Antiinfektiva, systemisch	2.893.878 9,9% (+ 23%)	57.183 3,8% (- 7%)
C	Cardiovaskuläres System	2.597.931 8,9% (- 6%)	206.313 13,6% (0%)
R	Respirationssystem	2.161.983 7,4% (- 3%)	264.509 17,5% (- 11%)
B	Blut und blutbildende Organe	1.568.522 5,4% (+ 14%)	48.795 3,2% (- 1%)
M	Muskel- und Skelettsystem	1.152.635 3,9% (+ 6%)	91.290 6,0% (- 1%)
G	Urogenitalsystem und Sexualhormone	1.114.921 3,8% (- 2%)	61.837 4,1% (0%)
S	Sinnesorgane	830.854 2,8% (+ 10%)	55.222 3,7% (0%)
D	Dermatologika	825.167 2,8% (+ 5%)	101.972 6,7% (- 1%)
T	Diagnostika	655.294 2,2% (- 2%)	32.358 2,1% (- 1%)
V	Verschiedenes	643.799 2,2% (+ 6%)	36.437 2,4% (+ 2%)
H	Hormone, systemisch ohne Sexualhormone	642.810 2,2% (+ 1%)	42.993 2,8% (+ 3%)
K	Infusionslösungen	145.443 0,5% (+ 8%)	5.491 0,4% (- 2%)
P	Parasitologie	45.074 0,2% (+ 6%)	3.072 0,2% (+ 12%)
	Gesamt	29.232.468 100% (+ 4%)	1.512.228 100% (- 2%)

Quelle: IMS Health (2014)

Tabelle 16: Industrieumsätze und Packungsverkäufe in der ambulanten Arzneimittelversorgung in Deutschland im Jahre 2014

Die Auflistung von Arzneimitteln (Tabelle 16) zeigt unverkennbar die führende Rolle von Onkologika als umsatzstärkste Indikationsgruppe des GKV-Arzneimittelmarktes. Aufgeschlüsselt nach dem ATC-Code zeigt Tabelle 16 die Verteilung der Industrieumsätze im Jahre 2014. Insgesamt entfielen demnach 20 Prozent aller Ausgaben in der Arzneimittelversorgung auf Arzneimittel, die für die Behandlung von onkologischen Patienten eingesetzt werden. Bereits 2013 lagen die Bruttokosten für Onkologika – Fertigarzneimittel und Rezepturarzneimittel zusammengefasst – bei 4.406,9 Mio. Euro (ohne Immunsuppressiva). Monoklonale Antikörper waren dabei die umsatzstärksten Onkologika (Schwabe & Paffrath, 2014).

Im Jahre 2012 wurden 23 Arzneimittel neu in den Markt eingeführt. Davon werden neun im Bereich onkologischer Erkrankungen eingesetzt (Tabelle 17). Unter den neu zugelassenen Arzneimitteln nehmen Onkologika schon seit Jahren eine führende Rolle ein. So wurden etwa 25-30 Prozent der in den vergangenen Jahren neu zugelassenen Arzneimittel – oft als *Orphan Drugs* und in beschleunigten Verfahren – für die Behandlung solider Tumoren bzw. hämatologischer Neoplasien entwickelt (Ludwig, 2015). Derzeit sind gut ein Drittel der sich in Forschung und Entwicklung befindenden Wirkstoffe für onkologische Erkrankungen vorgesehen, so dass in Deutschland bis zum Jahr 2016 die Zulassung von 20 neuen onkologischen Arzneimitteln erwartet wird (Ludwig, 2015).

Indikation	ICD	Wirkstoff/Handelsname
Zweitlinien-Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms	Bösartige Neubildungen	Axitinib Inlyta®
Rezidiviertes oder refraktäres CD30+ Hodgkin-Lymphom	Bösartige Neubildungen	Brentuximabvedotin Adcetris®
ALK-positives, fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	Bösartige Neubildungen	Crizotinib Xalkori®
Akute myeloische Leukämie	Bösartige Neubildungen	Decitabin Dacogen®
Rezidivierte oder therapierefraktäre aggressive Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphome	Bösartige Neubildungen	Pixantron Pixuvri®
Splenomegalie oder Symptome bei Myelofibrose	Sonstige Neubildungen unsicheren oder unbekannten Verhaltens des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes	Ruxolitinib Jakavi®
Fortgeschrittenes Magenkarzinom in Kombination mit Ciclosporin	Bösartige Neubildungen	Tegafur+Gimeracil+Oxeracil Teysons®
Aggressives medulläres Schilddrüsenkarzinom	Bösartige Neubildungen	Vandetanib Caprelsa®
BRAF-V600-positives metastasiertes Melanom	Bösartige Neubildungen	Vemurafenib Zelboraf®

Tabelle 17: Neu zugelassene Arzneimittel zur Behandlung von onkologischen Erkrankungen im Jahr 2012

8.1 Nutzenüberlegungen am Beispiel Vemurafenib

Am Beispiel von Vemurafenib (Zelboraf®) des pU Roche, zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom, soll sowohl die Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten, als auch die Kostenentwicklung bei den Onkologika näher dargestellt werden.

Vemurafenib ist ein oral verfügbarer, selektiver Inhibitor der BRAF-Serin-Threonin-Kinase und zählt damit zu den Kinaseinhibitoren, die im Körper in wichtige Signalübertragungswege eingreifen. Die BRAF-Serin-Threonin-Kinase stimuliert als wichtiger Bestandteil des RAS-RAF-Signalwegs die normale Zellteilung. V600-Mutationen im BRAF-Serin-Threonin-Kinase kodierenden Gen führen einerseits zu verstärkter Zellproliferation und andererseits verhindern sie den programmierten Zelltod (AMB, 2012). Bei ca. 40-60 Prozent der malignen Melanome kommen solche BRAF-Mutationen vor (Chapman et al., 2011).

Melanome zeigen sich überwiegend auf der Haut und bilden frühzeitig Metastasen. Die Häufigkeit von Melanomen nimmt aufgrund der steigenden Sonnenexposition erkennbar zu. So lagen im Jahr 2008 die Zahl der Neuerkrankungen bei 17.800 Personen und die Zahl der Todesfälle bei 2.500 (RKI & GEKID, 2012). Mittlerweile ist das maligne Melanom auch als Berufskrankheit, z.B. bei Dachdeckern, anerkannt worden.

Wird das Melanom in einer frühen Phase diagnostiziert, kann in den meisten Fällen durch eine chirurgische Intervention die Heilung erreicht werden, weil der Tumor in 80-85 Prozent zunächst lokalisiert auftritt. Ansonsten standen für die bisherige Therapie vor allem die Zytostatika Dacarbazin (Therapiestandard, auf dem Markt seit 1980) und Lomustin (auf dem Markt seit 1998) zur Verfügung. Für beide Wirkstoffe konnte allerdings in klinischen Studien nie ein überzeugender Nachweis eines Überlebensvorteils für Menschen, die an dieser aggressiven Tumorerkrankung litten, gezeigt werden. Im Jahr 2011 wurde das Immuntherapeutikum Ipilimumab (Yervoy®) eingeführt, mit dem im Vergleich zu den bisher üblichen Therapien eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um wenige Monate erreicht werden konnte (Hodi et al., 2010).

Ebenfalls um wenige Monate konnte mit Vemurafenib in klinischen Studien der Phase III bei der Behandlung von therapienaiven Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Melanom eine Lebensverlängerung gegenüber der Behandlung mit Dacarbazin gezeigt werden: Die Verlängerung des Gesamtüberlebens in der Erstlinientherapie betrug 3,6 Monate. In Bezug auf die Variable *Lebensqualität* unterschieden sich die Behandlungsgruppen nicht (Robert et al., 2011a).

Seit der Zulassung von Vemurafenib (Zelboraf®) wird der patientenrelevante Nutzen allerdings vermehrt diskutiert, weil gravierende unerwünschte Wirkungen während einer Behandlung auftreten können. Dazu gehören z.B. Plattenepithelkarzinome und Lichtempfindlichkeitsreaktionen (sehr häufig), Basalzellkarzinome oder Lähmungen von Gesichtsnerven (häufig) oder Stevens-Johnson-Syndrom und periphere Neuropathien (gelegentlich) (AkdÄ 2012; Prescrire Int., 2012). Für die Entstehung dieser malignen epithelialen Tumoren während der Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor werden Mutationen im HRAS-Onkogen und eine verstärkte Signaltransduktion über eine andere Proteinkinase (MAPK, *Mitogen-Activated Protein Kinase*) verantwortlich gemacht (Robert et al., 2011b; Weeraratna, 2012).

Im Beschluss vom 6. September 2012 attestierte der G-BA dem Wirkstoff Vemurafenib trotz der Hinweise auf solche Nebenwirkungen einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Die Zielpopulation wurde mit 1.400 Patienten beziffert.

Mit Dabrafenib (Tafinlar®) kam im Oktober 2013 ein weiterer Inhibitor von mutiertem BRAF in der Vemurafenib-Indikation auf den Markt. Für diesen Wirkstoff veröffentlichte der G-BA im April 2014 einen Beschluss, nach dem **kein Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib belegt ist. Auch die Zeitschrift *Prescrire Int.* urteilte „Nothing new“ und führte aus, dass es keinerlei Vorteile für Patienten gäbe, bei denen Vemurafenib zuvor keine therapeutische Wirksamkeit gezeigt hätte. Zudem seien auch die meisten Nebenwirkungen für beide Wirkstoffe vergleichbar (*Prescrire Int.*, 2014a).

8.2 Die Kosten der Behandlung

Die im Jahr 2012 für Vemurafenib publizierten Jahrestherapiekosten waren beträchtlich und wurden mit 131.220 Euro angegeben. Die Kosten für die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie mit dem Wirkstoff Dacarbazin betrugen im veröffentlichten Beschluss 4.180 Euro – dies bedeutet eine Differenz von über 3.000 Prozent. In seinem Beschluss aus dem Jahr 2014 zu Dabrafenib publizierte der G-BA allerdings bereits deutlich geringere Jahrestherapiekosten, da in der Zwischenzeit ein günstigerer Erstattungsbetrag ausgehandelt werden konnte: Für Vemurafenib wurden Jahrestherapiekosten von 93.287 Euro angegeben, für Dabrafenib Jahrestherapiekosten von 98.118 Euro. Dies ist ein gutes Beispiel dafür, dass der Preiswettbewerb in gleichen Indikationsbereichen mit vergleichbaren Arzneimitteln nicht immer so funktioniert, wie erhofft: Man hätte schließlich erwarten können, dass für ein *Me-too*-Produkt wie Dabrafenib ein vergleichbarer Preis angeboten werden würde wie für das erstangebotene Mittel Vemurafenib. Negative Konsequenzen der Entwicklung einer Vielzahl ähnlicher (*Me-too*) und sehr teurer Wirkstoffe mit häufig nur marginalem Nutzen in der Onkologie sind vor allem, dass echte patientenrelevante Innovationen nur selten entwickelt werden und die Kreativität in der (prä-)klinischen Forschung abnimmt (Fojo et al., 2014).

Die Bewertungen für Zelboraf® durch das IQWiG und das britische *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) fielen im Jahr 2012 unterschiedlich aus. Zwar haben beide Institutionen die Bewertungen von Vemurafenib auf Basis der gleichen BRIM3-Publikation vorgenommen (siehe Chapman et al., 2011), das NICE stellte jedoch den „Wert“ des Überlebensgewinns durchaus in Frage, weil viele Patienten im Verlauf der Studie die antineoplastische Medikation gewechselt hätten. Wahrscheinlich wäre aber ohne einen Wechsel von der mit Dacarbazin behandelten Kontrollgruppe zur Verum-Gruppe der Vorteil von Vemurafenib sogar noch höher ausgefallen. Interessant ist, dass das unabhängige Arzneimittelbulletin *Prescrire Int.*, das sich in der Regel kritisch mit neuen Arzneimitteln beschäftigt, seine erste Bewertung aus dem Jahr 2012 („judgement reserved“) im Jahr 2014 revidiert hat und trotz der auch in dieser Zeitschrift betonten, teilweise gravierenden Nebenwirkungen Vemurafenib jetzt als therapeutischen Fortschritt („offers an advantage“) bewertet. Die Bewertung 2014 wurde mit dem Hinweis ergänzt, dass mit diesem neuen Wirkstoff aufgrund der um etwa vier Monate verlängerten Lebenszeit gegenüber der Therapie mit Dacarbazin ein Vorteil für Patienten mit einem BRAF-V600 Mutation-positivem, nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom verbunden sei.

8.3 Hohe Preise bei geringem Nutzen?

Die rasant steigenden Kosten für onkologische Wirkstoffe durch die Anwendung teilweise biotechnologisch hergestellter Arzneimittel stellen eine Herausforderung für die Finanzierung durch die gesetzlichen Krankenkassen dar. Eine Kombination unterschiedlicher Faktoren führt zum Anstieg der Ausgaben: Der demografische Wandel, die (auch damit einhergehende) ansteigende Prävalenz von Krebserkrankungen, der Anstieg der Anzahl onkologischer Arzneimittel im Markt und die Verlängerung der Zeitspanne, in der Patienten erfolgreich behandelt werden können. Und vor allem sind es die Preise für die neuen onkologischen – mitunter zielgerichteten (z.B. Unterbrechung von Signalwegen in Tumorzellen) und zunehmend häufig mit der Untersuchung (molekular)genetischer Biomarker („companion diagnostics“) verknüpften Arzneimitteltherapien, die zu den erheblichen Ausgabensteigerungen beitragen.

In Deutschland zählen onkologische Arzneimittel schon jetzt mit 4,4 Mrd. Euro zur umsatzstärksten Wirkstoffgruppe im Arzneimittelmarkt der gesetzlichen Krankenversicherung, stationär verabreichte onkologische Arzneimittel sind dabei nicht mitgerechnet (Ludwig & Schildmann, 2015). Aktuellen Schätzungen zufolge geht man für das Jahr 2018 von weltweit 85-115 Mrd. US-Dollar Umsatz von onkologischen Arzneimitteln aus bei einem jährlichen Umsatzwachstum von sieben bis zehn Prozent gegenüber dem Jahr 2014 (IMS, 2014a).

Innovationsgrad bzw. klinischer Nutzen stehen jedoch häufig nicht in Korrelation zu den Preisen, die der pU für seine Arzneimittel veranschlagt. Dies wird durch eine aktuelle Analyse von Wissenschaftlern des *National Cancer Institute* in den USA bestätigt (Mailankody & Prasa, 2015). Preisgestaltungen sind letztendlich auch immer eine gesellschaftsrelevante Frage. Es geht oft nicht nur um das evidenzbasierte Nutzen-Schaden-Profil, sondern vielmehr ebenso um den gesellschaftlichen „Wert“ eines Arzneimittels. Für seine Beurteilung spielen somit nicht nur klinische Kontextfaktoren, sondern auch die Präferenzen und Prioritäten einer Gesellschaft eine entscheidende Rolle (Ludwig & Schildmann, 2015). So ist beispielsweise mit Vemurafenib im Vergleich zu den bisher verfügbaren Therapieoptionen bei bestimmten Formen eines malignen Melanoms, eine rund viermonatige Verlängerung des Gesamtüberlebens zu erwarten. Gegenüber der bisher angewendeten Behandlung mit Dacarbazin mit Jahrestherapiekosten von rund 4.000 Euro wird nun ein Arzneimittel mit Jahrestherapiekosten in Höhe von etwa 100.000 Euro angewendet – eine Heilung ist aber auch mit diesem Mittel nicht erreichbar. Wirkstoffe wie Vemurafenib und Dabrafenib sind sogenannte „first-in-class“ bzw. „next-in-class“, die durch ihr Wirkprinzip Behandlungsmöglichkeiten für die Therapie des BRAF-V600-Mutation-positiven nicht-resezierbaren oder metastasierten malignen Melanoms anbieten, die zuvor so nicht vorhanden waren. Für die in Folge derartiger Entwicklungen absehbaren enormen Kostensteigerungen innerhalb der GKV und die damit einhergehenden zukünftigen Finanzierungsprobleme muss nach Lösungen gesucht werden, die eine wirtschaftliche und effiziente Arzneimittelversorgung (§ 12 SGB V) entsprechend dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens gewährleisten, den medizinischen Fortschritt berücksichtigen (§ 2 SGB V) und die Humanität in der Versorgung wahren (§ 70 SGB V).

Im Falle der BRAF-Inhibitoren zeigt sich eine Schwäche des AMNOG-Konzeptes, die sich zugunsten des *Me-too*-Arzneimittels Dabrafenib ausgewirkt hat. Während bei Vemurafenib noch Dacarbazin, ein Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylantien, als zweckmäßige Vergleichstherapie diente, wurde in der Frühbewertung von Dabrafenib das schon auf dem Markt befindliche und bereits im AMNOG-Prozess bewertete Vemurafenib festgelegt. Da es keine direkten Vergleichsstudien von Dabrafenib

und Vemurafenib gab, legte der pU einen indirekten Vergleich der Zulassungsstudien von Dabrafenib (BREAK-3; Hauschild et al., 2012) und Vemurafenib (BRIM-3; Chapman et al., 2011) vor, wobei Dacarbazin als Brückenzkomparator diente. Der G-BA bewertete diesen Vergleich als nicht aussagekräftig, da in der BREAK-3-Studie die Patienten früh in den Dabrafenib-Arm wechseln konnten, während in der BRIM-3-Studie ein *Cross-over* vor dem ersten Datenschnitt zwölf Monate nach Studienbeginn nicht möglich war. Auch wurden die Krankheitssymptome in beiden Studien mit unterschiedlichen Instrumenten ausgewertet. In der Gesamtschau konstatierte der G-BA keinen Zusatznutzen von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib (G-BA, 2014g). Dennoch beanspruchte der pU für dieses Mittel eine ähnliche Preiskategorie wie für Vemurafenib. Das führte schließlich zu dem Ergebnis, dass ein *Me-too*-Produkt ohne Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie den gleichen Preis erzielen konnte wie das „Erstanbieter-Produkt“.

Dieser Dabrafenib-Beschluss des G-BA im AMNOG-Prozess macht eine Reihe von Problemen deutlich:

- Es wurde nicht ausreichend berücksichtigt, dass Dabrafenib in einer randomisierten, aber unverblindeten Studie in Bezug auf die Lebensverlängerung nicht effektiver war als Dacarbazin (Prescrire Int., 2014a). Zwar konnte die Verlängerung des Überlebens durch Dabrafenib in der BREAK-3-Studie aufgezeigt werden, allerdings wurden diese Ergebnisse aus verschiedenen Gründen als verzerrt (vor allem wegen des frühen *Cross-over*) bewertet. Gegenüber Dacarbazin, das damals als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt war, kann für Dabrafenib in Bezug auf die Gesamtsterblichkeit kein Zusatznutzen festgestellt werden (G-BA, 2014g) – dies war aber für Vemurafenib gelungen (G-BA, 2012i). Auf Grundlage der derzeit vorliegenden Daten ist somit ungeklärt, ob Dabrafenib dem ursprünglichen Therapiestandard in Bezug auf das Gesamtüberleben überlegen ist. Ungeklärt ist auch, ob das Mittel dem neuen Therapiestandard Vemurafenib mindestens ebenbürtig ist.
- Aus nachvollziehbaren Gründen wurde im Verlauf der frühen Nutzenbewertung von Dabrafenib die zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA angepasst (IQWiG, 2014a, G-BA, 2014g). Es ist dennoch nur schwer nachzuvollziehen, warum bei der endgültigen Bewertung von Dabrafenib nicht auch die Erkenntnisse aus dem direkten Vergleich zu Dacarbazin berücksichtigt wurden und auch für diese Ebene die Bewertung „**kein Zusatznutzen**“ getroffen wurde.
- Es fehlen direkte Vergleichsstudien von Vemurafenib und Dabrafenib. Aus den bisher vorliegenden Studienergebnissen ist allerdings zu schließen, dass das Spektrum von unerwünschten Wirkungen beider Wirkstoffe vergleichbar ausfällt. Gegenüber Dacarbazin ist für Dabrafenib ein größerer Schaden nicht ausgeschlossen (IQWiG, 2013a, G-BA, 2014g).
- Der Erstattungsbetrag für Dabrafenib orientierte sich am zunächst festgesetzten Erstattungsbetrag für Vemurafenib und lag deutlich niedriger. Nachdem der Vemurafenib-Erstattungsbetrag aber im Rahmen von Verhandlungen abgesenkt werden konnte, ergibt sich die inakzeptable Situation, dass ein Arzneimittel ohne Zusatznutzen bezüglich der Lebensverlängerung gegenüber dem kostengünstigen Dacarbazin und ohne Zusatznutzen gegenüber dem Wirkstoff Vemurafenib, das einen Zusatznutzen in der Lebensverlängerung gegenüber Dacarbazin zeigen konnte, sogar mit einem höheren Erstattungsbetrag zu Lasten der GKV angewendet werden kann.

Insgesamt wird an diesem Beispiel erkennbar, dass mit den derzeitigen Regelungen des AMNOG-Prozesses bei der Bewertung von Dabrafenib ein „Systemversagen“ zugunsten des pU vorliegt und dringender Regelungsbedarf besteht, um derartige Fälle in der Zukunft vermeiden zu können.

8.4 Notwendige Veränderungen in der Zukunft

Grundsätzlich lassen die steigenden Preise und Ausgaben für Arzneimittel in der Onkologie, aber auch in anderen Indikationen wie Rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, Hepatitis C oder Psoriasis, Fragen nach einer vertretbaren Vereinbarung eines Erstattungshöchstbetrages in der GKV aufkommen. Veränderungen der derzeitigen Situation scheinen unerlässlich.

In Analogie zum GKV-WSG, in dem der Gesetzgeber mit § 31 Abs. 2a SGB V die Festlegung von Höchstpreisen für Arzneimittel eingeführt hat, die keiner Festbetragsgruppe zugeordnet werden können, ist für den Erstattungsbetrag im AMNOG-Prozess ebenfalls eine Möglichkeit gegeben, die Preise für Arzneimittel zu begrenzen. Der Erstattungsbetrag sollte daher nach einer *tatsächlichen* Kosten-Nutzen-Bewertung durch das IQWiG vorgeschlagen und vom GKV-Spitzenverband mit dem pU verhandelt werden.

Die Einführung von derartigen Erstattungsbeträgen sollte darauf abzielen, die Preise neuer und innovativer Arzneimittel an ihren tatsächlichen therapeutischen Innovationswert anzupassen. Von dieser Regelung könnten kosteneffektive und therapeutisch alternativlose Arzneimittel ausgenommen werden. Gleiches gilt für Rabattverträge, die nach § 130a (8) SGB V auf freiwilliger Basis zwischen Krankenkassen und pU abgeschlossen werden. Dies bezieht sich sowohl auf Rabattverträge für Generika als auch für noch patentgeschützte Arzneimittel.

Mit dem AMNOG wird neben der Bewertung des Nutzens auch die immer wieder geforderte Aufhebung der freien Preisfestsetzung durch die pU umgesetzt. Das nun eingeführte Preisfeststellungsverfahren, in dem die pharmazeutische Industrie mit dem GKV-Spitzenverband einen GKV-Erstattungshöchstbetrag aushandelt, soll die Kosten für das Gesundheitssystem reduzieren bzw. die Wirtschaftlichkeit verbessern. Dabei muss der gesamte Lebenszyklus eines Arzneimittels – angefangen von der präklinischen Forschung bis hin zu Post-Zulassungsstudien und zu Daten aus der Versorgungsrealität (Mengen, Patientenpopulationen) – berücksichtigt werden (Ludwig & Schlidmann, 2015). Die folgenden Punkte sollten die bereits bestehenden Rahmenbedingungen des AMNOG ergänzen:

- Unerlässlich sind ergänzende Regelungen und Verfahrensanforderungen für „Folgebewertungen“ (z.B. aktualisierende Bewertungen im Bezug auf erweiterte Indikationen oder neue Patientenpopulationen) von solchen Arzneimitteln, für die in der AMNOG-Frhbewertung auf Grund der vorliegenden Studien keine ausreichend sicheren Beurteilungen eines patientenorientierten Nutzens nach § 35 b SGB V möglich sind (Verkürzung der Krankheitsdauer, die Verlängerung der Lebensdauer, die Verringerung der Nebenwirkungen und die Verbesserung der Lebensqualität). Dies dürfte für viele der zu bewertenden Arzneimittel z.B. aus dem Bereich Onkologika, der Mittel zur Behandlung von MS, Rheumatoider Arthritis, Psoriasis u.v.a.m. zutreffen. Während Befristungen der Bewertungsbeschlüsse bereits in einigen Fällen vorgenommen wurden (z.B. bei Fingolimod), wurde von dem Instrument der Forderung zur Durchführung ergänzender

versorgungsrelevanter Studien (siehe § 35 b bzw. § 92 (2a) SGB V) in Abstimmung mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte oder dem Paul-Ehrlich-Institut bisher noch kein Gebrauch gemacht, obwohl dies in vielen Fällen aus Sicht der Patientenversorgung dringend erforderlich wäre. Diese Forderung könnte zudem durch das IQWiG unterstützt werden, das nach § 139 a, Abs. 3,2 mit der Erstellung von wissenschaftlichen Ausarbeitungen zu Fragen der Qualität und Wirtschaftlichkeit der im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbrachten Leistungen unter Berücksichtigung alters-, geschlechts- und lebenslagenspezifischer Besonderheiten tätig werden soll. Solche Daten aus pragmatischen Studien sollen die in Zulassungsstudien gefundene Wirksamkeit (*efficacy*) um Daten zum patientenorientierten Nutzen (*efficacy* unter realen Versorgungsbedingungen unter Berücksichtigung von *patient-reported outcomes (PRO's)/effectiveness*) ergänzen und die AMNOG-Bewertungen zugunsten der Patienten, aber auch der verordnenden Ärzte „sicherer“ machen.

- Basis der Preisverhandlung soll eine Kosten-Nutzen-Bewertung des neuen Arzneimittels sein, auch unter frühzeitiger Berücksichtigung von direkten und, wenn es sinnvoll erscheint, indirekten Krankheitskosten. Da die pharmazeutischen Unternehmen ohne Frage auch ihre Preisgestaltung an diesen Aspekten orientieren und zu legitimieren versuchen, sollte auch die GKV die Fakten dieser Kalkulationen kennen. Die Methoden der Kosten-Nutzen Bewertung müssen dabei wissenschaftlich abgesichert und transparent sein. Gesellschaftsethische Implikationen der Kosten-Nutzen-Bewertung müssen dabei genauso Berücksichtigung finden wie patientenindividuelle Fragestellungen. So sollten auch die Empfehlungen der *American Society of Oncology* für patientenrelevante Endpunkte in klinischen Studien beachtet und zum Erkennen von ineffektiven bzw. nur marginal effektiven Arzneimitteln herangezogen werden (Ellis et al., 2014). Voraussetzung hierfür ist, dass Werturteile bei der Operationalisierung des Nutzens onkologischer Arzneimittel transparent gemacht und hinsichtlich ihrer ethischen Begründbarkeit analysiert werden.
- Die Preisfestsetzung wird regelmäßig durch Preis-Volumen-Abkommen bzw. mengenbezogene Rabatte ergänzt, um zu verhindern, dass bei einem gegebenen Preis der Umsatz über eine Mengenausweitung gesteigert wird. Daher sollten die „Kann“-Regelungen in den § 130 a, Abs. 8 und § 130 c durch verpflichtende Formulierungen ersetzt werden. Solche Rabattverträge können das Gesamtvolume kontrollieren oder aber die Tagesdosen pro Patienten. In anderen Ländern wurde mit dieser Zusatzregelung ein guter Erfolg erzielt.
- Nicht nur der Erstattungsbetrag, sondern auch die maximal zu erstattenden Jahrestherapiekosten werden zentral festgelegt. Mit der Festlegung einer Höchstgrenze dieser Ausgaben soll verhindert werden, dass die pharmazeutischen Vertragspartner „Mondpreise“ fordern, Dosierungen und/oder Behandlungsfrequenzen ausweiten und dadurch möglicherweise Zusatzbeiträge bei einzelnen Kassen fällig werden. Dass solche Ausgabensteigerungen ausschließlich über einen Zusatzbeitrag kompensiert werden müssten, der alleine die Versicherten belastet, widerspricht dem Grundsatz der GKV einer einkommensunabhängigen Leistungspflicht bei einer bedarfsgerechten Versorgung.
- Jedes Medikament, das keinen Ausschlussgründen in der GKV unterliegt, sollte wie bisher ab seiner Zulassung sofort allen Patienten zur Verfügung stehen. Es sollte aber bei speziellen Arzneimitteln, wie z.B. in der Onkologie, bei MS, bei rheumatoider Arthritis oder bei Hepatitis C, über einen gewissen Zeitraum eine Beschränkung der Patientenversorgung auf spezialisierte Fachärzte, sowohl in Klinikambulanzen oder in ambulanten Praxen (z.B. nach Art der Weiterbildung oder der Behandlungserfahrungen) stattfinden, um die Verordnung

innovativer Medikamente unter kontrollierten, studienähnlichen Bedingungen auf der Basis einer nachgewiesenen Qualifikation vorzunehmen. Die im Innovationsfonds finanzierte Versorgungsforschung (beispielsweise Post-Zulassungsstudien in Form von klinischen Registern) könnte in diesem Zusammenhang begleitend fundierte Daten für eine erweiterte Kosten-Nutzen-Bewertung beisteuern.

- Der Erstattungs(höchst)betrag wird auf nationaler Ebene, wie oben beschrieben, verhandelt. Sollten zum Zeitpunkt der Zulassung nicht genügend Daten für die Kosten-Nutzen-Bewertung vorliegen, wird ein vorläufiger Erstattungspreis festgelegt und die Befristung (via G-BA-Richtlinie) mit der Auflage verknüpft, in einem festzulegenden Zeitraum die fehlenden Daten zu generieren. Die Erstattungsfähigkeit wird zunächst auf diesen Zeitraum begrenzt (Verfahren der „vierten Hürde“).
- An der im Rahmen von Post-Zulassungsstudien notwendigen Dokumentation müssen alle Verordner (und Patienten) teilnehmen. Das schließt die Dokumentation der klinischen Daten ein.
- Bei neuen Arzneimitteln, für die schon im Rahmen von Zulassungsstudien ihr patientenorientierter Zusatznutzen nachgewiesen werden konnte, kann von der Preisfestsetzung über eine begrenzte Dauer (s.o.) von zwei (bis drei) Jahren ab Zulassung abgesehen werden. Die bisherigen Erfahrungen zeigen allerdings, dass Erkenntnisse über einen patientenorientierten Nutzen nur in ausgesprochen seltenen Fällen vorliegen dürften, weil die Generierung solcher Daten die Zulassungsstudien erheblich verlängern und finanziell belastender machen würden. Daher wird es in den meisten Fällen dabei bleiben, dass Zulassungsstudien in der Regel kaum Rückschlüsse auf einen patientenorientierten Nutzen, wie er in § 35 b des SGB V definiert ist, zulassen dürften. Gezeigt werden müssten nach § 35 b die Verkürzung der Krankheitsdauer, die Verlängerung der Lebensdauer, die Verringerung der Nebenwirkungen und die Verbesserung der Lebensqualität.
- Nach Indikationserweiterungen wird der Preis mit Blick auf den Nutzen für die Patienten, auf die Größe der betroffenen Bevölkerungsgruppe und auf die Schwere der Erkrankung gegebenenfalls neu festgesetzt.

Die Folgen solcher Regelungen sollten natürlich bedacht werden. Eine Preisreduktion in Deutschland könnte dazu führen, dass Unternehmen ihre Arzneimittel in Deutschland als nach wie vor wichtigem Referenzpreisland verzögert vermarkten, damit sich die hierzulande erzielbaren Preise nicht in niedrigere Preise anderer Staaten „übersetzen“. Es ist allerdings nicht zu erwarten, dass einer der größten und finanziell am besten ausgestalteten Pharmamärkte von global agierenden pU ausgelassen werden kann.

Zudem ergibt sich durchaus ein Vorteil für die Unternehmen: Sie müssen keine gesetzlichen Eingriffe während der Vertragsdauer befürchten, die Auswirkungen auf ihre Einnahmen haben könnten. Zugleich erlauben die Vereinbarungen über einen Erstattungsbetrag die Planbarkeit der Ausgaben der GKV, indem die über den erwarteten Ausgaben liegenden Kosten von den pU erstattet werden. Rabattverträge nach § 130a SGB V könnten ein jährliches Umsatzvolumen oder eine Abstaffelung von Mehrerlösen vorsehen und sind somit eine Form von Preis-Volumen-Abkommen, mit dem Unterschied, dass sie nicht explizit in ein staatliches Preis- und Erstattungssystem eingegliedert sind.

Um auf die absehbare Entwicklung im pharmazeutischen Markt vorbereitet zu sein, ist es dringend erforderlich, dass die GKV ein weitergehendes System von Kosten-Nutzen-Bewertungen entwickelt, das unter Einbeziehung von Krankheitskosten direkte und indirekte Belastungen in die Bewertung

und in die Festlegung von Erstattungsbeträgen einbezieht. Die „reine“ Vergleichsebene „Arzneimittelpreise“, wie sie letztlich auch im AMNOG, wenn auch unter Nutzung einer Effizienzgrenze, vorgenommen wird, mag in der Festbetragsregelung die zutreffende Basis für das Ausarieren eines vertretbaren Preisniveaus sein, ist aber unzureichend, wenn es um eine wirklich qualifizierte Bewertung von Kosten und Nutzen neuer Arzneimittel geht. Die internationalen Erfahrungen sollten daher genutzt werden, um auch unser Bewertungssystem weiterzuentwickeln und Strategien gegen systemsprengende Preise neuer Arzneimittel zu entwickeln und zu implementieren.

9 Die Hormontherapie in und nach den Wechseljahren

Daniela Boeschen

Frauen durchleben im Laufe ihres Lebens verschiedene Phasen, die von körperlichen Entwicklungen geprägt sind. Mädchen und junge Frauen erleben zwischen dem 12. und 16. Lebensjahr die Menarche, die erste Regelblutung. Damit beginnt in die sogenannte reproduktive Phase, in der vom Körper befruchtungsfähige Eizellen gebildet werden. Diese Phase endet mit der Menopause, dem Tag der letzten Regelblutung. Beide Phasen im Leben einer Frau sind mit Veränderungen im Hormonspiegel verbunden. Nach der Menopause stellen die weiblichen Keimdrüsen ihre Funktion langsam ein – im 5. Lebensjahrzehnt hört sie ganz auf. Während zu Beginn des Klimakteriums die Menstruationsblutungen unregelmäßiger und schwächer werden und Ovulationen sowie Gelbkörperbildung ausbleiben, steigt mit dem Abfall der Estrogen- und Gestagenspiegel für einige Jahre die Gonadotropinausschüttung stark an (Mutschler et al., 2008). Das Erlöschen der Funktion der weiblichen Keimdrüsen ist somit ein physiologischer Prozess und entspricht dem natürlichen Verlauf im Leben einer Frau. Bei ungefähr einem Drittel der Frauen treten dabei sogenannte klimakterische oder postmenopausale Beschwerden auf, die häufig vom Arzt behandelt werden. In der Fachliteratur werden u.a. Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schwindel und somatische Beschwerden wie atrophische Veränderungen an Genitalien und Brüsten als symptomatisch beschrieben, die in erster Linie mit dem Abfall der Estrogensekretion in Zusammenhang gebracht werden. Darüber hinaus werden dem klimakterischen Syndrom auch psychonervöse Symptome wie Schlafstörungen und Reizbarkeit zugeordnet (Braendle, 2005; Vitiello, 2007). Gerade Stimmungsänderungen bzw. –schwankungen führen häufig dazu, dass Frauen im Klimakterium ärztlichen Rat suchen und sich deshalb auch (medikamentös) behandeln lassen wollen (Parry, 2008), zumeist mit Hormonen. Bis heute fehlen aber belastbare Daten aus klinischen Studien, die belegen, dass eine Hormontherapie in der Postmenopause die Lebensqualität von Frauen steigert (Marjoribanks et al., 2012).

Bei einer Hormontherapie in und nach den Wechseljahren handelt es sich um eine medikamentöse estrogenhaltige Therapie für Frauen im mittleren Lebensalter, die helfen soll, belastende vasomotorische Störungen wie Hitzewallungen, psychische Symptome und atrophische Veränderungen im Urogenitaltrakt zu verringern oder ganz zu vermeiden. Bei noch vorhandenem Uterus muss aufgrund des Endometrium-Karzinom-Risikos zusätzlich ein Gestagen in kombinierter Therapie gegeben werden.

Neben der Behandlung dieser (akuten) Beschwerden kann die Entscheidung für eine hormonelle Gabe auch präventiven Charakter haben. So wird in der Fachliteratur die Einnahme systemischer Hormonpräparate in der Postmenopause als Therapieoption für die Osteoporoseprävention beschrieben, Ergebnisse systematischer Übersichtsarbeiten erhärten die positive Evidenzlage in diesem Einsatzgebiet (Marjoribanks et al., 2012, Nelson, 2002). Positive Auswirkungen auf koronare Erkrankungen sind hingegen nicht vorhanden oder allenfalls gering ausgeprägt (Boardman et al., 2015), auch bietet die hormonelle Einnahme weder Schutz vor dementiellen Erkrankungen im Alter noch vor Inkontinenz (Lethaby et al., 2008; Marjoribanks et al., 2012). Dafür steigt mit der langfristigen Einnahme weiblicher Hormone bei einem Durchschnittsalter der Anwenderinnen von 60 Jahren das Risiko für Schlaganfälle und venöse Thromboembolien (Boardman et al., 2015) sowie das Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms (Beral, 2003; Marjoribanks et al., 2012), auch noch lange nach dem Absetzen der Hormontherapie (Chlebowski et al., 2010).

Mit der Veröffentlichung der Ergebnisse zur Women's Health Initiative (WHI) im Jahr 2002¹ und 2004² erreichte die Diskussion um das Nutzen-Risiko-Potential der Hormontherapie eine neue wissenschaftliche Basis, die auch zehn Jahre danach die z.T. hochkontroversen Auseinandersetzungen bestimmt. Nachdem die Studienergebnisse dazu führten, dass in einigen Ländern die Sicherheit und der Nutzen einer Hormontherapie in den Wechseljahren in Frage gestellt wurde (Beral et al., 2002), gingen u.a. auch in Deutschland die Verordnungszahlen zwischen 1999 und 2013 um 76 Prozent zurück (Schwabe & Paffrath, 2014). Dennoch flammt die Diskussion um Nutzen und Schaden einer Hormontherapie immer wieder auf, sei es wegen angeblich besserer Verträglichkeit transdermaler Zubereitungen oder wegen fehlender Studiendaten für peri- und postmenopausaler Frauen im Alter zwischen 45 und 55 Jahren. Für Pflasterzubereitungen finden sich in Beobachtungsstudien Hinweise, dass die Rate von Thrombosen, Lungenembolien und Schlaganfällen geringer ausfällt als bei oraler Anwendung (Canonico et al., 2008; Renoux et al., 2010). Beweisende Studien fehlen aber. Im Jahr 2012 wurde zudem eine Studie veröffentlicht, in der ab ca. 1990 peri- bzw. postmenopausale Frauen im Alter von 45 bis 58 Jahren randomisiert entweder mit einem kombinierten Hormonpräparat behandelt wurden oder keine Therapie erhielten (Schierbeck et al., 2012). Im Ergebnis postulieren die Autoren die sogenannte Timing-Hypothese, nach der bei einem frühzeitigen Einsatz der Hormontherapie (unter 60 Jahre) bei Frauen das Risiko für Herzinfarkte reduziert werden kann. Die Studie weist aber massive methodische Mängel auf – wie beispielsweise die nachträgliche Änderung des primären Endpunktes und eine geringe Ereignisrate aufgrund des begrenzten Studienkollektives – und kann daher nicht als Beleg für einen präventiven kardiovaskulären Nutzen der Hormontherapie herangezogen werden.

Hormonpräparate werden auch derzeit noch von zahlreichen Frauen eingenommen. So wurden im Jahr 2013 mehr als 750.000 Frauen in Deutschland, die in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert sind, mit postmenopausalen Hormonpräparaten dauerversorgt (Schwabe & Paffrath, 2014). Und in den USA und Großbritannien nehmen nach Angaben der *Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer* (2015) allein sechs Millionen Frauen nach den Wechseljahren Hormonpräparate ein, um die mit dem Klimakterium verbundenen Symptome zu lindern. Die im Mai 2015 publizierten Ergebnisse dieser Arbeitsgruppe geben nun erneut Anlass, den dauerhaften Einsatz dieser Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen kritisch zu hinterfragen. So wird den Untersuchungen zufolge mit der Einnahme einer Hormontherapie auch der Anstieg der Ovarialkarzinome in Verbindung gebracht (Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, 2015): Bei 55 Prozent der Hormon-Anwenderinnen wurde ein Ovarialkarzinom diagnostiziert, dabei stieg das Risiko einer solchen Diagnose bereits bei einer Einnahmedauer der Hormonpräparate von weniger als fünf Jahren signifikant an. Bei einer längeren Einnahmedauer blieb das Risiko erhöht und sank trotz Absetzen der Präparate nur langsam wieder ab (Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, 2015).

Festzuhalten bleibt, dass eine Hormontherapie neben dem Nutzen einer Beschwerdebesserung z.T. schwerwiegende Nebenwirkungen haben kann – auch und insbesondere bei Daueranwendung. Festzuhalten bleibt ebenso, dass nicht jede Frau unter Wechseljahrbeschwerden leidet. Geschätzt

¹ Die WHI-Studie musste vorzeitig abgebrochen werden, weil die Gesundheitsrisiken bei der Einnahme einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Substitution höher waren als der Nutzen. So stieg das Risiko für eine koronare Herzkrankheit um 29 Prozent, für Brustkrebs um 26 Prozent, für Schlaganfall um 41 Prozent und für Thrombosen sogar um 133 Prozent. Demgegenüber sank u.a. das Risiko für ein kolorektales Karzinom und Oberschenkelhalsfrakturen. Dennoch überwog der Schaden den Nutzen (Rossouw et al., 2002).

² Auch in dieser vorzeitig abgebrochenen Studie zur Hormontherapie, in der die Intervention mit einem Estrogen-Monopräparat erfolgte, konnte kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis (erhöhtes Schlaganfall- und Thromboembolie-Risiko) aufgezeigt werden (Anderson et al., 2004), auch wenn das Risiko für Hüftfrakturen um 39 Prozent gesenkt werden konnte.

wird, dass etwa ein Drittel der Frauen mit den gravierenden „Nebenwirkungen“ dieser Lebensphase belastet ist. Da auch nicht jedes Symptom therapiert werden muss, sollte die Gabe von Hormonen, die in der Regel über einen längeren Zeitraum erfolgt, nur nach einer sorgfältigen individuellen Nutzen-Risiko-Aspekten erfolgen (DGGG, 2010).

Nach Schwabe & Paffrath ist das Gesamtverordnungsspektrum an Sexualhormonen von dem weiter andauernden Verordnungsrückgang der Estrogene als Folge der Therapieempfehlungen zur postmenopausalen Hormontherapie (siehe Leitlinienempfehlungen, **Kapitel 10.12**) geprägt, so dass Estrogene im Jahr 2013 nur noch einen Anteil von 30 Prozent am Verordnungsvolumen der Sexualhormone hatten (Schwabe & Paffrath, 2014). Dieser rückläufige Trend ist begrüßenswert, dennoch zählt die Gruppe der Sexualhormone nach wie vor zu den zwanzig verordnungsstärksten Arzneimittelgruppen im Jahr 2013 (Schwabe & Paffrath, 2014). Inwieweit der rückläufige Trend der Hormontherapie in und nach den Wechseljahren auch bei den in der TK versicherten Frauen festgestellt werden kann, sollen die nachfolgenden Auswertungen zeigen.

9.1 Verordnungscharakteristika der Hormontherapie in und nach den Wechseljahren in der TK

Für die vorliegende Untersuchung wurden aus den Verordnungsdaten der TK alle für die peri- und postmenopausale Hormontherapie relevanten Präparate ermittelt. Die zugelassene Indikation – klimakterische Beschwerden, Hormontherapie in den Wechseljahren laut entsprechender Fachinformation – wurde nochmals überprüft und die Marktpräsenz in den Jahren 2011 bis 2013 festgestellt. Die Auswertung aller Verordnungen hormonhaltiger Mittel, die zur Anwendung im Klimakterium eingesetzt werden können, erfolgte auf der Basis dieser ausgewählten Präparate (Tabelle 18).

Wirkstoff	ATC-Code
Estrogene	G03C
Estrogene und Gestagene, kontinuierliche Gestagenabgabe	G03FA
Estrogene und Gestagene, sequentielle Gestagenabgabe	G03FB
Gestagene	G03D
Estrogene und Androgene	G03E
Estrogene und Antiandrogene (nur PZN 06182976, 06182982, 04650812, 04650918, 06339389, 00014367)	G03HB

Tabelle 18: Untersuchte Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen sowie Pharmazentralnummern (PZN) zur Hormontherapie

9.1.1 Verordnungsprävalenzen der Hormontherapie

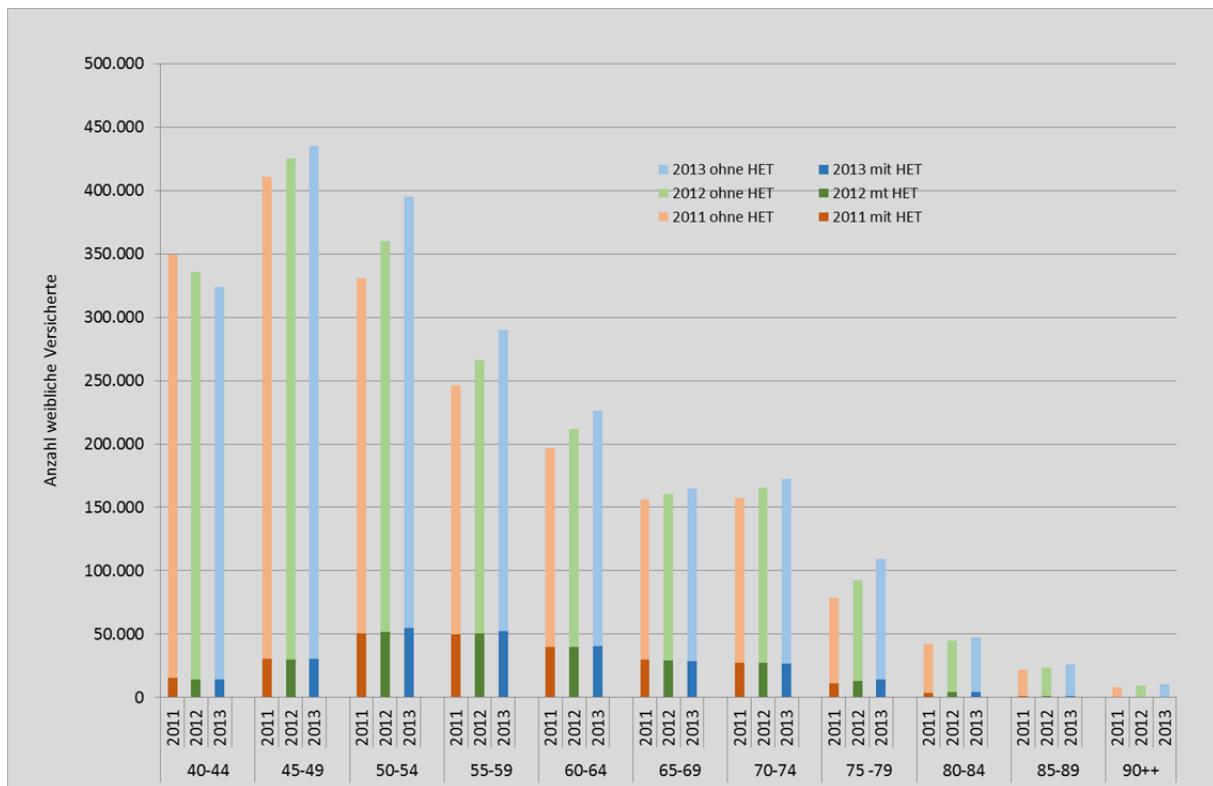
Die vorliegenden Auswertungen zeigen, dass in den Jahren 2011 bis 2013 insgesamt durchschnittlich 2 Mio. Frauen ab 40 Jahren mindestens einen Tag bei der TK versichert waren und dass von diesen ca. 260.000-270.000 pro Jahr mindestens eine Verordnung mit einem Hormonpräparat bekommen haben (12,5 Prozent).

Zur besseren Vergleichbarkeit von unterschiedlichen Zeiträumen wurden die Verordnungsprävalenzen nach Alter berechnet (siehe Tabelle 19).

Der Schwerpunkt der Verordnung von Hormonpräparaten liegt im Altersbereich zwischen 50 und 70 Jahren (Tabelle 19). Betrachtet man den Zeitverlauf, wurde im Jahr 2011 in der Altersgruppe zwischen 50 und 70 Jahren noch jede fünfte Frau mit Hormonen behandelt. Zwei Jahre später ist der Anteil der Frauen, die mindestens eine Verordnung mit einem Hormonpräparat aufweisen, um zwei Prozent gesunken (18,32 Prozent im Jahr 2011 und 16,42 Prozent im Jahr 2013) (Abbildung 77).

Alter	Prozentualer Anteil der Hormon-Anwenderinnen an den weiblichen TK-Versicherten in der jeweiligen Altersgruppe		
	2011	2012	2013
40-44	4,44	4,24	4,35
45-49	7,44	7,06	6,97
50-54	15,28	14,44	13,97
55-59	20,26	18,90	18,14
60-64	20,27	18,86	17,92
65-69	19,23	18,01	17,20
70-74	17,25	16,36	15,58
75-79	14,08	13,81	13,12
80-84	8,93	9,12	9,08
85-89	5,79	5,62	5,45
90++	3,28	3,48	3,28

Tabelle 19: Anteil der Hormon-Anwenderinnen unter den weiblichen TK-Versicherten nach Alter in den Jahren 2011 bis 2013



* Hormontherapie bei VO mit ATC G03C, G03D, G03E, G03FA, G03FB oder PZN 06182976, 06182982, 04650812, 04650918, 06339389, 00014367

Versicherte werden je Jahr einfach gezählt

Abbildung 77: Übersicht der Anzahl TK-versicherter Frauen je Alterscluster mit und ohne Hormontherapie* in den Jahren 2011 bis 2013

9.1.2 Regionale Unterschiede

Die Auswertungen zur regionalen Verteilung wurden anhand von Verordnungsprävalenzen des Jahres 2013 tabellarisch auf Ebene des jeweiligen Bundeslandes dargestellt.

Tabelle 20 gibt den Anteil der weiblichen TK-Versicherten ab 40 Jahre gemessen an der durchschnittlichen weiblichen BRD-Bevölkerung ab 40 Jahre im Jahr 2013 wieder. Die größten Verordnungsanteile wurden in Hamburg (17,62 Prozent) und Berlin (16,75 Prozent) identifiziert, niedrige Werte fanden sich in Sachsen-Anhalt (4,71 Prozent), Thüringen (4,36 Prozent) und Sachsen (4,00 Prozent).

Gemessen an der durchschnittlichen weiblichen Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2013 versichert die TK einen besonders hohen Anteil von Frauen ab dem 40. Lebensjahr in den nordwestlichen Bundesländern (Tabelle 21). Der höchste Verordnungsanteil einer Hormontherapie für die weiblichen TK-Versicherten liegt im Saarland (14,41 Prozent), gefolgt von Nordrhein-Westfalen (12,99 Prozent), Rheinland-Pfalz (12,76 Prozent), Berlin (12,74 Prozent), Bremen (12,73 Prozent) und Hamburg (12,56 Prozent). Auffällig dabei ist, dass in allen Bundesländern der Anteil an Hormon-Anwenderinnen bei den weiblichen TK-Versicherten rückläufig ist (Tabelle 21).

Bundesland	Weibliche TK-Versicherte ab 40 Jahre	Frauen ab 40 Jahre in der BRD	Anteil TK an BRD in Prozent
Baden-Württemberg	248.977	3.098.133	8,04
Bayern	249.153	3.704.220	6,73
Berlin	160.489	958.291	16,75
Brandenburg	62.373	813.093	7,67
Bremen	16.172	196.148	8,24
Hamburg	85.178	483.287	17,62
Hessen	193.664	1.797.588	10,77
Mecklenburg	41.329	521.982	7,92
Niedersachsen	221.529	2.379.214	9,31
Nordrhein-Westfalen	564.346	5.329.849	10,59
Rheinland-Pfalz	103.397	1.224.165	8,45
Saarland	23.255	322.016	7,22
Sachsen	52.898	1.320.807	4,00
Sachsen-Anhalt	35.962	763.617	4,71
Schleswig-Holstein	104.231	880.938	11,83
Thüringen	31.086	712.481	4,36
Gesamt	2.194.039	24.505.829	8,95

Tabelle 20: Anteil der weiblichen TK-Versicherten ab 40 Jahre an der durchschnittlichen weiblichen Bevölkerung ab 40 Jahre in Deutschland im Jahr 2013

Die Auswertung zeigt einen Ost-West-Unterschied in dem Anteil der Hormon-Anwenderinnen an den weiblichen TK-Versicherten ab 40 Jahren, mit niedrigeren Werten in den neuen und etwas höheren Werten in den alten Bundesländern.

Prozentualer Anteil der Hormon-Anwenderinnen an den weiblichen TK-Versicherten über 40 Jahre			
Bundesland	2011	2012	2013
Baden-Württemberg	12,74	12,23	11,92
Bayern	12,77	12,15	11,88
Berlin	13,28	12,99	12,74
Brandenburg	11,57	11,10	10,92
Bremen	13,63	12,96	12,73
Hamburg	12,66	12,57	12,56
Hessen	12,48	11,88	11,71
Mecklenburg	11,83	11,01	10,64
Niedersachsen	12,86	12,08	11,80
Nordrhein-Westfalen	13,66	13,16	12,99
Rheinland-Pfalz	13,69	13,04	12,76
Saarland	15,25	14,60	14,41
Sachsen	11,75	10,83	10,57
Sachsen-Anhalt	12,16	11,27	10,86
Schleswig-Holstein	12,46	12,09	11,84
Thüringen	12,67	12,25	11,74
Gesamt	12,99	12,44	12,21

Tabelle 21: Anteil der Hormon-Anwenderinnen der weiblichen TK-Versicherten über 40 Jahre nach Bundesland in den Jahren 2011 bis 2013

9.1.3 Kosten der Hormontherapie

Bei der Anzahl der für die Hormontherapie in und nach den Wechseljahren verordneten Packungen lässt sich für das Jahr 2012 im Vergleich zu 2011 zunächst ein leichter Rückgang feststellen (- 0,6 Prozent), im Jahre 2013 ist dagegen ein erneuter leichter Anstieg erkennbar, der den Rückgang in 2012 kompensiert und darüber hinausgeht (+ 2,9 Prozent) (Tabelle 22). Die Menge der definierten Tagesdosen (DDD = *defined daily doses*) sowie die Ausgaben für die Hormontherapie stiegen hingegen zwischen 2011 und 2013 kontinuierlich leicht an (Tabelle 22). Im Beobachtungszeitraum werden insgesamt gut 1,87 Mio. Packungen Hormonpräparate zur Anwendung im Klimakterium verordnet.

	2011	2012	Differenz in Prozent 2012 zu 2011	2013	Differenz in Prozent 2013 zu 2012
Anzahl verordneter Packungen	620.729	617.121	- 0,6 %	635.003	+ 2,9 %
Verordnete DDD	57.902.554	58.053.662	+ 0,3 %	59.920.476	+ 3,2 %
Bruttoausgaben für die Hormontherapie	17.484.795	17.527.441	+ 0,2 %	18.255.062	+ 4,2 %

Tabelle 22: Anzahl der verordneten Packungen und DDD (Estrogen und Gestagen) sowie Ausgaben in Euro für die Hormontherapie in den Jahren 2011 bis 2013 auf Basis von TK-Routinedaten

Die Ausgaben pro Hormon-Anwenderin liegen im Jahr 2011 bei 67,22 Euro, im Jahr 2012 bei 67,12 Euro und im Jahr 2013 bei 68,02 Euro pro versicherte Hormon-Anwenderin.

9.1.4 Verordnung nach Wirkstoffgruppen

Die Auswertungen hinsichtlich der einzelnen Präparate in den Wirkstoffgruppen zeigen unterschiedlich hohe Verordnungen. Bei der Wirkstoffgruppe der estrogenhaltigen Kombinationen mit sequentieller Gestagenzugabe wird im Jahr 2013 für weibliche Versicherte der TK am häufigsten das Präparat Presomen comp® bzw. conti® verschrieben, gefolgt von Femoston® und Mericomb® (Tabelle 23). Die Präparate Cyclo Östrogynal®, Gynamon®, Estalis® und Osmil® befinden sich mittlerweile nicht mehr im Handel (Stand Lauer-Taxe 01.06.2015).

Im Hinblick auf die Wirkstoffgruppe der estrogenhaltigen Kombinationen mit kontinuierlicher Gestagenzugabe sind die Präparate Lafamme®, Femoston conti® bzw. mini® und Activelle® unter den ersten drei Fertigarzneimitteln. Den höchsten Verordnungsrückgang verzeichnet Estragest TTS®, mit der fixen Kombination aus Estradiol und Norethisteronacetat, angewendet als transdermales Pflaster (Tabelle 24), begründet in der Marktrücknahme am 01.06.2013.

Präparatenname	DDD in 2011	DDD in 2012	Differenz in Prozent 2012 zu 2011	DDD in 2013	Differenz in
					Prozent 2013 zu 2012
Presomen comp®/-conti®	1.328.600	1.205.736	-9,2 %	1.092.784	-9,4 %
Femoston®	793.212	853.776	7,6 %	899.136	5,3 %
Mericomb®	497.672	482.748	-3,0 %	454.916	-5,8 %
Cyclo Progynova N®	280.728	349.020	24,3 %	372.288	6,7 %
Klimonorm®	189.896	200.452	5,6 %	205.268	2,4 %
Fem 7 Combi®	111.213	142.405	28,0 %	180.568	26,8 %
Sequidot®	167.806	151.706	-9,6 %	163.438	7,7 %
Novofem®	164.024	149.744	-8,7 %	137.172	-8,4 %
Trisequens®	123.480	114.436	-7,3 %	106.512	-6,9 %
Östronara®	73.668	66.556	-9,7 %	64.568	-3,0 %
Sisare®	62.916	57.120	-9,2 %	51.408	-10,0 %
Naemis®	0	0	0,0 %	33.516	0,0 %
Climopax cyclo®	33.208	31.920	-3,9 %	27.888	-12,6 %
Cyclo Östrogynal®	361.424	117.880	-67,4 %	168	-99,9 %
Gynamon®	84	0	0,0 %	0	0,0 %
Estalis®	41.748	168	-99,6 %	0	0,0 %
Osmil®	22.456	252	-98,9 %	0	0,0 %
Gesamt	4.252.136	3.923.918	-7,7%	3.789.630	-3,4%

Tabelle 23: Die verordnungsstärksten Präparate in der Wirkstoffgruppe der estrogenhaltigen Kombinationen mit sequentieller Gestagenzugabe in 2011 bis 2013, absteigend nach verordneten DDD in 2013

Präparatenname	DDD in 2011	DDD in 2012	Differenz in Prozent 2012 zu 2011	DDD in 2013	Differenz in
					Prozent 2013 zu 2012
Lafamme®	3.352.104	3.410.176	1,7 %	3.554.768	4,2 %
Femoston Conti®/-mini®	1.359.764	1.440.796	6,0 %	1.534.792	6,5 %
Activelle®	1.235.332	1.128.848	-8,6 %	1.065.484	-5,6 %
Cliovelle®	1.078.840	1.058.512	-1,9 %	1.058.652	0,0 %
Fem 7 Conti®	623.573	690.211	10,7 %	877.275	27,1 %
Angeliq®	901.068	872.760	-3,1 %	840.952	-3,6 %
Estragest TTS®	1.706.660	1.686.717	-1,2 %	659.400	-60,9 %
Wellnara®	489.524	531.048	8,5 %	571.676	7,7 %
Estramon comp®	12.628	17.304	37,0 %	523.186	2.923,5 %
Clionara®	506.632	498.400	-1,6 %	506.968	1,7 %
Merigest®	431.928	412.356	-4,5 %	348.810	-15,4 %
Climopax®	361.424	314.832	-12,9 %	280.168	-11,0 %
Indivina®	294.616	266.980	-9,4 %	245.056	-18,2 %
Climodien®	256.396	248.220	-3,2 %	232.316	-6,4 %
Kliogest N®	221.928	165.788	-25,3 %	144.256	-13,0 %
Gesamt	12.832.417	12.742.949	-0,7%	12.443.759	-2,3%

Tabelle 24: Die verordnungsstärksten Präparate in der Wirkstoffgruppe der estrogenhaltigen Kombinationen mit kontinuierlicher Gestagenzugabe in 2011 bis 2013, absteigend nach verordneten DDD in 2013

Insgesamt kann somit auch für die weiblichen Versicherten der TK zwischen 2011 und 2013 eine Abnahme der Verordnungsprävalenz weiblicher Hormone in der Postmenopause gezeigt werden. Die kritische Auseinandersetzung mit dieser Therapieform sollte aber dennoch – insbesondere vor dem Hintergrund der noch immer anhaltenden Diskussionen über das Für und Wider verschiedener Therapieoptionen und -anpassungsmöglichkeiten in der postmenopausalen Hormonbehandlung – nicht beendet werden.

Aus Sicht der Versorgungsforschung stellt sich vor allem die Frage, wie den Frauen der Weg aus einer bestehenden Hormontherapie erleichtert werden kann. Zu bedenken gilt, dass nach Absetzen der Hormontherapie die Wechseljahrbeschwerden häufig wiederkehren bzw. sich bis ins hohe Lebensalter verschieben können (Ness et al., 2006). Untersuchungen zeigen, dass insbesondere vasomotorische Beschwerden nach Beendigung einer Hormontherapie wieder auftreten können – unabhängig davon, ob es sich dabei um ein abruptes Absetzen oder eine ausschleichende Behandlung handelt (Haimov-Kochman et al., 2006; Lindh-Astrand et al., 2010). Das erneute Auftreten der typischen Wechseljahrbeschwerden beim Absetzversuch kann das Therapieende einer Hormonbehandlung somit erschweren und dazu führen, die Hormone immer weiter anzuwenden. Das erklärt die relativ hohen Verordnungsanteile bei Frauen jenseits des 60. Lebensjahrs.

Es sollte erreicht werden, dass die Anzahl der Hormon-Anwenderinnen weiter abnimmt und dass die damit verbundenen Langzeitrisiken nicht marginalisiert werden. Ein genereller Verzicht auf die Hormontherapie kann jedoch sicherlich nicht erwartet und realisiert werden. Die evidenzgestützten Empfehlungen, die Hormontherapie nur nach sorgfältiger, individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und allenfalls kurzfristig zur Linderung starker Wechseljahrbeschwerden einzusetzen, sollten auch weiterhin bei der Entscheidung für oder gegen eine entsprechende Behandlung im Vordergrund stehen.

10 Keypoints

- Der Innovationsreport 2015 bewertet die 19 neuen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen des Jahres 2012. Der Wirkstoff Nomegestrolacetat wurde (jeweils als Fixkombination mit Estradiol) in zwei Indikationen zugelassen, sowohl als orales Kontrazeptivum als auch zur Hormontherapie von Wechseljahrbeschwerden, so dass sich insgesamt 20 Bewertungen im Report finden.
- Von den 20 bewerteten Präparaten bekam nur das Krebsmittel Zelboraf® mit dem Wirkstoff Vemurafenib eine „grüne Gesamtampel“. Für sieben Präparate zeigte die Ampel „gelb“ in der Gesamtbewertung, für zwölf sogar „rot“. Der zweite „AMNOG-Jahrgang“ brachte somit kaum echte therapeutische Innovationen hervor.
- Nach dem besseren Abschneiden der neuen Wirkstoffe des Jahres 2011 gegenüber dem Jahr 2010 können die neuen Arzneistoffe des Jahres 2012 diesen Trend also nicht fortsetzen. Lediglich einmal zeigt die Ampel „grün“, im Vorjahresreport hingegen dreimal.
- Obwohl die Bewertung der neuen Wirkstoffe des Jahres 2012 im Vergleich zum vorherigen Jahrgang deutlich schlechter ausfiel, wurden die Präparate nach Markteinführung beinahe genauso häufig verordnet wie die neuen Präparate im Vorjahr (41 Tsd. Packungen vs. 49 Tsd. Packungen zu Lasten der TK im ersten Jahr). Der Umsatz fiel dabei geringer aus (27,5 Mio. Euro vs. 74,0 Mio. Euro).
- Erstaunlich ist, dass mehr als die Hälfte der neuen Präparate, nämlich zwölf von 20, innerhalb von zwei bis drei Jahren nach Marktzulassung Eingang in Leitlinien medizinischer Fachgesellschaften findet – und dies trotz des geringen therapeutischen Fortschritts und der negativen Bewertungen.
- Ärzte nennen Leitlinien als dritthäufigste Quelle zur Entscheidungsfindung, ob sie ein neues Arzneimittel verordnen. Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung werden dagegen deutlich seltener als Informationsquelle angeführt. Ärzte vertrauen den Leitlinien also mehr als den Ergebnissen der frühen Nutzenbewertung. Daher ist es umso folgenreicher, wenn in Leitlinien auch Arzneimittel genannt werden, die weniger überzeugend in der frühen Nutzenbewertung abgeschnitten haben.
- Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung wirken sich nicht auf das ärztliche Verordnungsverhalten aus. So sah der G-BA z.B. für das MS-Therapeutikum Fingolimod bisher einen Zusatznutzen für ca. 1.500 Patienten innerhalb der gesamten GKV. Diese Fallzahl wird bereits mit TK-Versicherten nahezu vollständig erreicht.
- Auffällig ist weiterhin die hohe Zahl der Neuzulassungen in Therapiegebieten, die vor allem für die pharmazeutischen Unternehmer ökonomisch lukrativ sind. Neun der 19 neuen Wirkstoffe, also beinahe 50 Prozent, werden zur Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt. So findet Forschung vornehmlich nicht nur in den Bereichen statt, in denen sie aus Sicht der Patienten am dringendsten benötigt wird, sondern in Indikationsbereichen, in denen vergleichsweise hohe Preise akzeptiert werden.
- Als Trend ist unverkennbar, dass gerade in der Onkologie neue Wirkstoffe nach beschleunigten Zulassungsverfahren zugelassen werden. Diese Verfahren verringern die Anforderungen an die Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Schaden bei Zulassung und lassen Patienten und Ärzte – leider meist zu Unrecht – einen großen therapeutischen Fortschritt erwarten.

- Die Produktivitäts- und Innovationskrise in der pharmazeutischen Industrie ist noch keineswegs überwunden. Wenig(er) ertragreich erscheinende Arzneimittelgruppen, wie z.B. Antibiotika, werden kaum beforscht, obwohl therapeutische Innovationen hier zwingend notwendig sind, um die Häufigkeit von Resistzenzen und den damit alleine in Deutschland verbundenen rund 15.000 Todesfällen zu verringern.
- Fünf der 19 neuen Wirkstoffe wurden als *Orphan Drugs* zugelassen. Die vermehrte Zulassung von *Orphan Drugs* ist aber nicht unbedingt auf die Entwicklung von Arzneimitteln gegen sehr seltene angeborene Erkrankungen zurückzuführen, sondern eher auf eine „Orphanisierung“ sogenannter Volkskrankheiten. Das „Slicing“ von Indikationen, also das Zuschneiden der Patientengruppen auf das Maß von seltenen Krankheiten, nämlich auf maximal 5 pro 10.000 Einwohner in der EU, sichert den pharmazeutischen Unternehmen einen relativ raschen Durchlauf durch das AMNOG-Verfahren – der Zusatznutzen gilt bei solchen *Orphan Drugs* von vornherein als gegeben.
- Vier der 20 neuen Präparate wurden für große Patientengruppen entwickelt. Sie werden zur Behandlung der drei Volkskrankheiten COPD, Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 sowie zur Hormontherapie von Wechseljahrbeschwerden eingesetzt. In der Bewertung fielen all diese Präparate durch.
- Trotz der seit langem geführten Diskussion um Nutzen und Schaden einer Hormontherapie hat in dem Zeitraum von 2011 bis 2013 jährlich jede achte weibliche TK-Versicherte über 40 Jahre mindestens eine Verordnung eines Hormonpräparates zur Behandlung von Wechseljahrbeschwerden bekommen. Es ist vor allem die Aufgabe der gynäkologischen Fachgesellschaften, einer möglicherweise wieder aufkeimenden breiten und unkritischen Dauerverordnung solcher Hormontherapien in den Wechseljahren vorzubeugen. Die bekannten Risiken sind auch mit neuen Arzneimitteln nicht zu umgehen: Häufigere Herzinfarkte und Schlaganfälle sowie ein Anstieg der Brustkrebsraten gegenüber den Frauen, die keine Hormontherapie bekommen. Daher gilt nach wie vor: Solche Mittel sollen nur bei starken Beschwerden über möglichst kurze Zeit in niedriger Dosierung gegeben werden.
- Bei Markteintritt eines neuen Arzneimittels ist das Wissen zu Nutzen und Schaden – vor allem außerhalb klinischer Studien – begrenzt. Das Beispiel des MS-Mittels Fingolimod verdeutlicht aufgrund der Identifikation bisher nicht bekannter gravierender unerwünschter Wirkungen, wie wichtig im Sinne von Patientenschutz und adäquater Ärzteinformation eine kontinuierliche (Neu)Bewertung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ist.
- Es wird auch auf einen „Systemfehler“ im AMNOG hingewiesen, der im Rahmen des lernenden Systems behoben werden sollte: Trotz der frühen Nutzenbewertung können Arzneimittel ohne Zusatznutzen einen hohen Preis erzielen, wenn die zweckmäßige Vergleichstherapie ebenfalls hochpreisig ist. Hier sollten veränderte Entscheidungsbedingungen eingeführt werden. Das Beispiel Dabrafenib zeigt, dass das AMNOG keinen ausreichenden Schutz vor *Me-too*-Präparaten bietet und dass diese ebenfalls einen hohen Preis erzielen können.
- Das Beispiel Dabrafenib zeigt zudem, dass die AMNOG-Bewertung „**ein Zusatznutzen ist nicht belegt**“ keinesfalls zwangsläufig eine therapeutische Ebenbürtigkeit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: Vemurafenib) bedeutet.
- Nicht alle neuen Wirkstoffe des Jahres 2012 mussten die (vollständige) frühe Nutzenbewertung beim G-BA durchlaufen. Präparate mit einem zu erwartenden geringen Umsatz können von der Bewertung freigestellt werden. Präparate, die nicht generell durch die GKV

erstattungsfähig sind, werden ebenfalls nicht geprüft. *Orphan Drugs* durchlaufen ein vereinfachtes Verfahren, in dem der Zusatznutzen von vornehmerein als belegt gilt und der G-BA lediglich über das Ausmaß des Zusatznutzens entscheidet. Die Bewertungen im Innovationsreport zeigen aber, dass grundsätzlich alle neuen Arzneimittel bewertet werden sollten. Entscheidend ist nicht die Frage, ob die Präparate von der GKV erstattet werden, sondern ob sie einen Zusatznutzen für die Patienten haben. Um die Versorgung qualitativ zu verbessern, benötigen die verordnenden Ärzte diese Informationen für alle neuen Arzneimittel. Nur so können die Ergebnisse des AMNOG-Verfahrens zu einer praxistauglichen Informationsquelle für die Ärzteschaft werden.

11 Anhang: Hintergrundinformationen zu den Wirkstoffen

Daniela Boeschen, Dörte Fuchs, Judith Günther

11.1 Aclidiniumbromid

Handelsname: Bretaris® Genuair®, Eklira® Genuair® u.a.	Hersteller: Berlin-Chemie / Menarini u.a.
Indikation: COPD	Markteinführung: Oktober 2012
ATC-Code: R03BB05	DDD: 0,644 mg
Darreichungsform: Pulver zur Inhalation	

Bewertung: siehe Seite 30

Wirkstoff und Pharmakologie

Neben Tiotropiumbromid und Glycopyrronium ist Aclidiniumbromid ein weiterer Vertreter der langwirkenden Muscarin-Rezeptorantagonisten (LAMA = *long acting muscarinic antagonist(s)*, auch langwirksame Anticholinergika) zur symptomatischen bronchodilatatorischen Dauertherapie der chronisch obstruktiven Lungenkrankheit.

Der kompetitive, selektive Antagonist bewirkt an M₃-Rezeptoren der glatten Bronchialmuskulatur eine Bronchodilatation und verbessert so die Lungenfunktion. Nach rascher Resorption in der Lunge erreichen COPD-Patienten in der Regel innerhalb von 15 Minuten die maximale Plasmakonzentration. Da Aclidiniumbromid im Plasma rasch zu einem inaktiven Alkohol und einem Carbonsäuremetaboliten hydrolysiert wird, ist die Rate an systemischen anticholinergen Nebenwirkungen gering (EMA, 2014a).

Zulassung und Präparat

Für das lang wirksame Anticholinergikum erfolgte die Zulassung im Juli 2012. Die Darreichungsform ist ein Trockenpulver-Inhalator zur Mehrfachanwendung, der bereits befüllt ausgeliefert wird und zum sofortigen Gebrauch geeignet ist. Ursprünglich wurde eine einmal tägliche Dosierung entwickelt, die jedoch in zwei Phase-III-Studien keine klinisch relevante Wirkung zeigte, so dass der Wirkstoff nun zweimal täglich inhaliert werden muss (Almirall, 2014). In der Europäischen Union erfolgte inzwischen eine Zulassung für die Fixkombination mit Formoterol.

Derzeit sind langwirkende Muscarin-Rezeptorantagonisten nur für die Therapie der COPD zugelassen (Stand Dezember 2014). Aclidiniumbromid eignet sich somit weder bei einem akuten Bronchospasmus-Anfall noch sollte es zur Therapie des Asthma bronchiale eingesetzt werden (EMA, 2014a).

Informationen zum Indikationsgebiet

Erst wenn es im weiteren Verlauf einer chronischen Bronchitis zu einer zusätzlichen Einengung der Atemwege kommt, spricht man von einer chronisch obstruktiven Bronchitis, welche dann als COPD (*chronic obstructive pulmonary disease*) bezeichnet wird (Mutschler et al., 2008). Auch nach der Gabe

von Bronchodilatatoren und bzw. oder Corticosteroiden ist diese chronische Obstruktion im Gegensatz zum Asthma bronchiale nicht mehr voll reversibel. Charakteristisch für die COPD ist eine Folge pathophysiologischer Veränderungen in der Lunge, die zu einer andauernden Reduzierung des Atemstroms und so zu einer schnellen Abnahme der Lungenfunktionsparameter führen. Sowohl die chronische Bronchitis als auch das Lungenemphysem stellen Verlaufsformen der COPD dar. COPD ist als Sammelbegriff zu verstehen, mit dem chronische Lungenerkrankungen beschrieben werden, bei denen die Atmung infolge einer Schädigung der Lunge und chronischer Entzündungsprozesse hochgradig beeinträchtigt ist. Im Allgemeinen nehmen die entzündlichen und strukturellen Veränderungen mit dem Schweregrad der Erkrankung zu und kommen auch bei einem erfolgreichen Verzicht auf Tabakkonsum – einer der wichtigsten Maßnahmen – nicht zum Stillstand (Hogg et al., 2004). Eine Reihe von kardiopulmonalen Krankheiten wie beispielsweise Bronchiektasie, Bronchialkarzinom, Lungentuberkulose, Asthma bronchiale, aber auch Linksherzinsuffizienz, können ähnliche Symptome hervorrufen, weswegen die Diagnose COPD stets deren Ausschluss bedarf (Mutschler et al., 2008). Andererseits handelt es sich bei der COPD um eine komplexe Systemerkrankung, die nicht nur die Atemwege und die Lunge betrifft. So weisen COPD-Patienten deutlich erhöhte Raten an Komorbiditäten auf, die mit der systemischen Komponente der COPD-spezifischen Entzündung in Zusammenhang gebracht werden (Fabbri & Rabe, 2007). Hauptsymptome einer COPD sind neben dem Auswurf von zähem Schleim und chronischem Husten auch die Atemnot, die zu Beginn nur unter Belastung auftritt. Mittels Spirometrie wird die Einschränkung der Lungenfunktion gemessen und damit die COPD in verschiedene Schweregrade aufgeteilt, wonach sich letztendlich auch ihre Therapie richtet (Vogelmeier et al., 2007).

Die COPD ist nicht nur eine der häufigsten Erkrankungen weltweit, sie gehört mittlerweile auch zu den führenden Todesursachen. Lag sie 1990 noch an sechster Stelle der häufigsten Todesursachen, so wird sie bis zum Jahr 2020 auf den dritten Platz vorrücken (NVL, 2012). Nach Aussagen des Robert Koch-Instituts ist die Prävalenz der COPD in Deutschland nicht exakt zu beziffern, da sich die Definition der Erkrankung aus der Feststellung einer chronischen Bronchitis plus einer dauerhaften Verengung der unteren Atemwege mit und ohne Lungenemphysem herleitet (RKI, 2014a).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Da die einmal tägliche Inhalation von Aclidiniumbromid (1 x täglich 200 µg) nicht den Zulassungsanforderungen einer FEV1-Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert erfüllte (Jones et al., 2011; Cazzola M et al., 2008; Donohue, 2005), wurde eine weitere placebokontrollierte Studie durchgeführt. In der sogenannten ATTAIN (*Aclidinium To Treat Airway obstruction In copd patieNts*)-Studie (Jones et al., 2012), die 819 von 828 COPD-Patienten mit stabiler mittelgradiger oder schwerer COPD abschlossen, erhielten die Studienteilnehmer nach einer zweiwöchigen *Run-in*-Phase entweder eine zweimal tägliche Gabe von 200 bzw. 400 µg Aclidiniumbromid oder Placebo. Die Beibehaltung der Komedikation (inhalative und bzw. oder systemische Glucocorticoide entsprechend 10 mg Prednison, retardiertes Theophyllin, Sauerstoff < 15 Stunden täglich sowie Salbutamol bei Bedarf) war erlaubt. Primärer Endpunkt dieser Studie war die Änderung der morgens vor der Anwendung gemessenen FEV1 nach 24 Wochen gegenüber dem Ausgangswert. Die Differenz von 128 ml (2 x täglich 400 µg Aclidiniumbromid vs. Placebo) wurde als signifikant eingestuft. Dieses Ergebnis wurde von einer weiteren Studie (ACCORD, Kerwin et al., 2012) bestätigt. Hier verringerte Aclidiniumbromid außerdem frühmorgendliche Symptome der Kurzatmigkeit in der ersten Stunde nach dem Aufstehen. Auch waren nächtliche Symptome wie Dyspnoe, Husten, Auswurf oder Keuchen signifikant seltener.

Ni et al. (2014) kommen in ihrem *Cochrane Review* zum Schluss, dass Aclidiniumbromid im Vergleich zu Placebo zwar mit einer verbesserten Lebensqualität und reduzierten Krankenhausaufenthalten aufgrund von schweren Exazerbationen bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD stabil ist. In der Gesamtschau senkt Aclidiniumbromid jedoch nicht signifikant die Sterblichkeit, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder Exazerbationen, die die Gabe von oralen Steroiden und bzw. oder Antibiotika notwendig machen. Derzeit sind die verfügbaren Daten nicht ausreichend und von mangelhafter Qualität, um einen hinreichenden und qualitätsgesicherten Vergleich zwischen Aclidiniumbromid und Tiotropiumbromid herstellen zu können. Auch werden aufgrund der derzeitigen Datenlage weitere Studien benötigt, um gesicherte Rückschlüsse hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Aclidiniumbromid im Vergleich zu anderen langwirkenden Beta-2-Sympathomimetika bzw. zu anderen langwirkenden Muscarin-Rezeptorantagonisten ziehen zu können (Ni et al., 2014).

Insgesamt werden langwirkenden Muscarin-Rezeptorantagonisten in ihrer Wirksamkeit – Vermeidung und Verminderung moderater bis schwerer Exazerbationen – als gleichwertig angesehen. Aclidiniumbromid wird allerdings *mit dem geringsten Risiko von schweren Exazerbationen* in Verbindung gebracht, wenn die Behandlung über mindestens sechs Monate erfolgt (Oba & Lone, 2015). Indes werden auch hier weitere Studien benötigt, um diese Annahme zu erhärten (Oba & Lone, 2015).

Häufigste Nebenwirkungen unter Aclidiniumbromid sind – neben den typischen anticholinergen Nebenwirkungen wie trockener Mund, verschwommenes Sehen und Harnverhalten – Kopfschmerzen, Nasopharyngitis und Durchfälle.

Leitlinienempfehlungen¹

Bis heute ist keine ursächliche Heilung der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung möglich. Darum werden in Abhängigkeit von Alter und Komorbiditäten des Patienten folgende Therapieziele angestrebt (NVL, 2012): Verminderung der Progression der Erkrankung, Symptomlinderung, Steigerung der körperlichen Belastbarkeit, Verbesserung des Gesamtstatus und der Lebensqualität, Vorbeugung und Behandlung von Exazerbationen, Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen sowie Reduktion der Mortalität.

Basismedikamente zur Linderung der Beschwerden der COPD sind die sogenannten Bronchodilatatoren (Beta-2-Sympathomimetika, Anticholinergika). Durch Reduktion der bronchialen Muskelspannung führen sie so zu einer Erweiterung der Atemwege. In Abhängigkeit des Schweregrades werden zu den rasch wirkenden inhalativen Bronchodilatatoren (beispielsweise Fenoterol, Salbutamol, Terbutalin) bei Bedarf auch langwirkende Bronchodilatatoren wie Formoterol und Salmeterol zur Dauertherapie eingesetzt. Die Wahl zwischen Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika hängt dabei vom individuellen Ansprechen des Patienten und der unerwünschten Wirkungen ab (NVL, 2012). Ein weiterer wenn auch schwächerer Bronchodilatator ist Theophyllin. Neben zahlreichen Interaktionen besitzt er eine relativ geringe therapeutische Breite. So kann es bei zu hoher Dosierung zu Krampfanfällen kommen, weswegen die Einnahme des Wirkstoffes eine

¹ In den vorliegenden Ausführungen wird im Wesentlichen nur die Therapie der stabilen COPD bei Erwachsenen behandelt. Bei akuten Exazerbationen oder Maßnahmen zur COPD-Prävention sei auf die entsprechende Leitlinienliteratur verwiesen.

regelmäßige Kontrolle des Blutspiegels erfordert. Aus diesem Grund kommt Theophyllin erst nach Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika als Bronchodilatator der dritten Wahl in Frage. Inhalative Corticosteroide als dauerhafte Therapie sollten nur dann eingesetzt werden, wenn es unter ihrer Behandlung zur Besserung von Kenngrößen der Lungenfunktion und bzw. oder der Symptomatik kommt oder aber bei häufigen Exazerbationen (NVL, 2012).

Die neueren langwirkenden Anticholinergika Aclidiniumbromid und Glycopyrronium finden aufgrund ihrer Aktualität keine Erwähnung in der derzeit gültigen Nationalen Versorgungsleitlinie. Die *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* attestierte allerdings beiden Wirkstoffen eine ähnliche Wirksamkeit wie Tiotropiumbromid (GOLD, 2015).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Unter Berücksichtigung des Stufenschemas der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD (Version 1.9, Januar 2012) ergab die frühe Nutzenbewertung von Bretaris® Genuair® durch den Gemeinsamen Bundesausschuss sowohl für die Patienten ab Therapiestufe II als auch für die Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen: Der **Zusatznutzen** für Aclidiniumbromid ist **gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt**. Als zweckmäßige Vergleichstherapie waren für Patienten ab Therapiestufe II langwirkende Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) bzw. langwirkende Anticholinergika (Tiotropiumbromid) und zusätzlich für Patienten ab Therapiestufe III/IV inhalative Corticosteroide festgelegt.

Der G-BA begründet seine Entscheidung u.a. damit, dass die Studiendauer von zwei und sechs Wochen in den vom pU vorgelegten Studien nicht ausreichend lang war, um einen Zusatznutzen für patientenrelevante Endpunkte zu belegen. Schließlich handele es sich bei Aclidiniumbromid um ein dauerhaft einzusetzendes Arzneimittel (G-BA, 2013a). Die derzeitigen Empfehlungen der Europäischen Zulassungsbehörde EMA wie auch der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA schlagen im Hinblick auf die Arzneimittelentwicklung für die Verbesserung der Lungenobstruktion eine Behandlungsdauer von mindestens drei Monaten vor, hinsichtlich der Symptomverbesserung eine Behandlungsdauer von mindestens sechs Monaten. Auch bei Nachweis kurzfristiger Effekte in Studien von einer Dauer zwischen zwölf bis 24 Wochen wird der Beleg einer nachhaltigen Wirksamkeit in Studien von mindestens zwölf Monaten angeraten (G-BA, 2013a). Zur Untersuchung von Effekten auf die Exazerbationsrate werden ebenfalls Studien von mindestens einem Jahr empfohlen. Zusätzlich zu direkt vergleichenden Studien reichte der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich von Aclidiniumbromid und Tiotropiumbromid ein. Aufgrund mangelhafter methodischer Qualität und Diskrepanzen zwischen den aus den Originaldokumenten und den im Modul 4 des Dossiers aufbereiteten Daten konnte auf Grundlage dieser Analyse aber keine valide Bewertung des Zusatznutzens stattfinden (G-BA, 2013a).

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Aclidiniumbromid	2 x täglich 400 µg	360	499,12 €
Für Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen zusätzlich			
Inhalative Corticosteroide (Beclometason)	2 x täglich 0,2 mg	360	117,92 €
Inhalative Corticosteroide (Fluticason)	2 x täglich 0,25 mg	360	269,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Tiotropiumbromid	1 x täglich 18 µg	360	705,19 €
Oder/Und langwirksame Beta-2-Sympathomimetika			
Salmeterol	2 x täglich 25 µg	360	207,06 €
Formoterol	1-2 x täglich 12 µg	360	159,96-319,92 €
Für Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen zusätzlich			
Inhalative Corticosteroide (Beclometason)	2 x täglich 0,2 mg	360	117,92 €
Inhalative Corticosteroide (Fluticason)	2 x täglich 0,25 mg	360	269,16 €

Darstellung der Behandlungsdauer und des Verbrauchs von inhalativen Corticosteroiden exemplarisch für die Wirkstoffe Beclometason und Fluticason

Tabelle 25: Jahrestherapiekosten von Aclidiniumbromid und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

11.2 Aflibercept

Handelsname: Eylea®
Indikation: AMD, Makulaödem
ATC-Code: S01LA05
Darreichungsform: Injektionslösung

Hersteller: Bayer
Markteinführung: Dezember 2012
DDD: 0,018 DE

Bewertung: siehe Seite 34

Wirkstoff und Pharmakologie

Nach Pegaptanib (Macugen®) und Ranibizumab (Lucentis®) ist mit Aflibercept (Eylea®) ein weiterer Hemmstoff des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) zugelassen worden. Das rekombinante Fusionsprotein bindet mit sehr hoher Affinität an die Wachstumsfaktoren VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*)-A und PIGF (*Placental Growth Factor*) und vermindert so die Angiogenese. Damit ist der Wirkmechanismus von Eylea® vergleichbar mit dem von Lucentis® (Ranibizumab) und dem nicht für die neovaskuläre (feuchte) altersbedingte Makuladegeneration (AMD) zugelassenen, aber von vielen Ärzten dennoch *off label* eingesetzten Avastin® (Bevacizumab).

Zulassung und Präparat

Im November 2012 erfolgte die Zulassung für Erwachsene zur Behandlung der AMD. Im August 2013 erhielt Eylea® eine Zulassungserweiterung für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses bzw. infolge eines Zentralvenenverschlusses. Wiederum ein Jahr später (August 2014) wurde die Zulassung auf die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems erweitert.

Aflibercept wird als intravitreale Injektion angewendet. Die empfohlene Dosis für alle drei Indikationsgebiete beträgt 2 mg, das Behandlungsintervall richtet sich nach der jeweiligen Erkrankung (Bayer, 2015).

Informationen zum Indikationsgebiet

Im Zentrum der Netzhaut (Retina) befindet sich ein nur wenige Millimeter durchmessender „gelber Fleck“, die sogenannte Makula. Als Stelle des schärfsten Sehens im Auge ist sie zuständig für das Tagessehen, das Farbsehen sowie das Auflösungsvermögen. Die Funktionsfähigkeit der Makula kann durch verschiedene Krankheiten beeinträchtigt werden, die häufig mit fortschreitendem Alter auftreten. Diese Erkrankungen müssen rechtzeitig behandelt werden, um dem Sehverlust entgegenzuwirken. Zu diesen Erkrankungen zählen unter anderem die AMD sowie das Makulaödem.

Unter einer AMD versteht man eine altersbedingte chronische Erkrankung des Auges. Man unterscheidet zwei Formen der AMD: die „trockene“ und die seltener vorkommende – allerdings deutlich aggressiver verlaufende – „feuchte“ oder auch „neovaskuläre“ AMD. Während die „trockene“ Form durch Degeneration der Netzhaut- und Aderhautschicht entsteht und ohne Exsudation verläuft, geht die „feuchte“ AMD neben choroidalen Gefäßneubildungen mit Exsudation und Blutaustritten einher.

Durch Ablagerung von Stoffwechselprodukten sowie letztendlich ein unkontrolliertes Gefäßwachstum¹ unter der Makula wird allmählich das zentrale Sehen zerstört. Dinge, die die betroffene Person fokussiert, erscheinen ihr mit der Zeit verschwommen, unklar und weniger kontrastreich. Bei den Ursachen, die zur Entwicklung und Progression der AMD führen, besteht größtenteils noch Ungewissheit. Klar ist, dass es sich bei der AMD um eine multifaktoriell bedingte, komplexe Erkrankung handelt, bei der nicht nur das Alter, sondern auch verschiedene Umweltfaktoren und eine genetische Prädisposition eine Rolle spielen (Dietzel et al., 2010).

Die Prävalenz der AMD steigt ab dem 70. Lebensjahr exponentiell mit dem Alter an. 15 Prozent der 65- bis 74-Jährigen sind von einem AMD-Frühstadium betroffen, während es bei den über 85-Jährigen bereits 30 Prozent sind. Die Prävalenz der AMD-Spätformen beträgt bei den 65- bis 74-Jährigen ein Prozent, bei den über 85-Jährigen hingegen 13 Prozent (van Leeuwen et al., 2003). Derzeit sind in Deutschland bis zu 4,5 Millionen Menschen von einer AMD betroffen, von denen 15 Prozent an einer potentiell zur Erblindung führenden Spätform leiden. Schätzungen zufolge werden im Jahr 2020 bereits mehr als eine Millionen Menschen in Deutschland an einem Spätstadium der AMD erkrankt sein (Schrader, 2006).

Eine Wasseransammlung in der Netzhaut des Auges wird als Makulaödem bezeichnet. Ursache dafür kann entweder ein Verschluss der zentralen Netzhautvene des Auges sein oder aber ein Diabetes mellitus als primäre Erkrankung. Bei dieser Grunderkrankung kann es durch die Schädigung kleiner Blutgefäße und der daraus resultierenden durchlässigeren Gefäßwände zu einem Flüssigkeitsaustritt kommen. Die Flüssigkeit sammelt sich im Gewebe der Netzhaut und führt zu einer Ödembildung, in deren Folge die Versorgung der Netzhaut mit Sauerstoff und Nährstoffen leidet. Um der Mangelversorgung entgegen zu wirken, setzt ein Wachstum neuer Blutgefäße ein. Das diabetische Makulaödem gehört zu den typischen und recht häufigen Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus, da erhöhte Blutzuckerwerte langfristig Nerven und Blutgefäße schädigen. Zwar entwickelt nicht jeder Diabetiker eine diabetesbedingte Schädigung der Augen, doch je länger der Diabetes mellitus besteht, desto größer wird das Risiko, an einer diabetischen Retinopathie zu erkranken. So zeigen ca. 30 Prozent der an Diabetes mellitus erkrankten Personen Anzeichen einer Retinopathie (42 Prozent bei Typ-1-Diabetes und 28 Prozent bei Typ-2-Diabetes (DOG, 2010)). Bei sechs bis zehn Prozent der Diabetiker tritt ein Makulaödem auf, das bei ca. ein bis drei Prozent der Betroffenen ursächlich für eine Sehbeeinträchtigung ist (Chen et al., 2010).

1 Durch das Wachstum neuer Gefäße (auch als Angiogenese oder Neovaskularisation bezeichnet) kommt es zu Blut- und Flüssigkeitsverlusten. Der Botenstoff *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) spielt in diesem Krankheitsprozess eine entscheidende Rolle. Er steigert die physiologische und pathologische Bildung neuer Gefäße sowie die vaskuläre Permeabilität. Die Netzhaut schwollt an, Sinneszellen werden geschädigt und in der Regel kommt es zu Blutungen im Bereich der Netzhaut sowie zu Fettablagerungen. Bildet sich schließlich eine Narbe im Bereich der Makula aus, kann die Sehfähigkeit dadurch deutlich beeinträchtigt werden.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Aufgrund der Indikationserweiterungen von Aflibercept kurz nach Markteinführung liegen mittlerweile mehrere kontrollierte klinische Studien für verschiedene Indikationsgebiete vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit des neuen VEGF-Hemmers untersuchten.

Altersabhängige Makuladegeneration: Zulassungsrelevant für die Indikation AMD waren zwei aktiv kontrollierte klinische Phase-III-Studien (VIEW 1 und VIEW 2, Heier et al., 2012). In die Studien eingeschlossen waren insgesamt 2.419 Patienten mit diagnostizierter neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration (Da die beiden Studien ein fast identisches Studiendesign aufwiesen, wurden sie zusammen publiziert). Diese erhielten vier intravitreale Behandlungsoptionen über 52 Wochen: entweder Aflibercept (monatlich 0,5 mg bzw. 2 mg oder alle acht Wochen 2 mg) oder Ranibizumab (monatlich 0,5 mg). Primärer Endpunkt war die Nicht-Unterlegenheit des Aflibercept-Regimes im Vergleich zu Ranibizumab gemessen am Anteil der Patienten mit erhöhter Sehschärfe (weniger als 15 EDTRS-Buchstaben, *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* Lesetafel, im Vergleich zum Ausgangswert). Sowohl in VIEW 1 als auch in VIEW 2 entsprachen alle drei Dosierungsregime von Aflibercept klinisch der Wirksamkeit von Ranibizumab (95,1-96,3 Prozent vs. 94,4 Prozent). Okulare und systemische Nebenwirkungen waren in allen Behandlungsgruppen ähnlich.

Laut Fachinformation (Bayer, 2015) wird die Behandlung mit Aflibercept mit drei aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Wochen. Erst nach den ersten zwölf Monaten der Behandlung kann das Behandlungsintervall basierend auf dem funktionellen und bzw. oder dem morphologischen Befund verlängert werden (Bayer, 2015). Aus den Zulassungsstudien geht nicht eindeutig hervor, welches hier das günstigere Therapieschema von Aflibercept für Patienten darstellt. Die Gabe des Wirkstoffes nur alle zwei Monate hat letztendlich den Vorteil der selteneren Injektion. Die Behandlung mit Ranibizumab beginnt mit einer Injektion pro Monat bis unter kontinuierlicher Behandlung der maximale Visus erreicht ist und keine Anzeichen von Krankheitsaktivität, wie etwa eine Veränderung der Sehschärfe sowie andere Krankheitsanzeichen und -symptome, mehr zu erkennen sind (Novartis Pharma, 2014). Somit wurde Ranibizumab in den beiden Zulassungsstudien nicht gemäß seiner Zulassung – nämlich bedarfsadaptiert – eingesetzt. Die zweimonatliche Gabe von Aflibercept ist zwar genauso wirksam wie die monatliche Gabe von Ranibizumab, dennoch besteht die Möglichkeit einer kürzeren Therapiedauer durch Anwendung des letztgenannten VEGF-Hemmers. Der vermeintliche Vorteil Aflibercepts gegenüber Ranibizumab kann somit nicht als therapeutisch relevanter Vorteil angebracht werden, da Ranibizumab aufgrund der Festlegungen im Studienprotokoll häufiger als im klinischen Alltag und laut Zulassung üblich injiziert wurde.

Makulaödem infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses: Wirksamkeit und Sicherheit von Aflibercept zur Therapie eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses wurde in zwei doppelblinden kontrollierten Studien aufgezeigt. In der COPERNICUS-Studie (Boyer et al., 2012) wurden 189 Patienten nach einem 3:2 Schema randomisiert: Die Verum-Gruppe erhielt alle vier Wochen und über einen Zeitraum von sechs Monaten eine Aflibercept-Injektion (2 mg), während in der Kontrollgruppe eine monatliche Scheininjektion durchgeführt wurde. Primärer Endpunkt war der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen. Sekundäre Endpunkte waren Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Ein vergleichbares Studiendesign wies auch die GALILEO-Studie (Holz et al., 2013) auf, die die Ergebnisse der COPERNICUS-Studie bestätigte.

Zwar erwies sich die Verbesserung der Sehschärfe in beiden Studien als signifikant im Vergleich zur Scheinmedikation, jedoch wurde Aflibercept nicht gemäß seiner Zulassung eingesetzt. Laut Fachinformation von Aflibercept soll auch hier die Behandlung nach der Initialinjektion solange monatlich fortgeführt werden, bis der funktionelle und morphologische Befund bei drei aufeinander folgenden monatlichen Verlaufskontrollen stabil bleibt. Bei stabilem Befund kann das Behandlungsintervall schrittweise verlängert werden. Sollte sich hingegen der funktionelle und morphologische Befund im Verlauf der ersten drei Injektionen nicht verbessert haben, wird nach Angabe des pharmazeutischen Unternehmers die Fortsetzung der Behandlung nicht empfohlen.

Im Gegensatz zur Anwendung gemäß Fachinformation sehen die Behandlungsregime der ersten Behandlungsphase in den beiden Studien sechs intravitreale Injektionen mit der jeweiligen Studienmedikation bis einschließlich Woche 20 als fest eingeplant vor. In dieser Studienphase wurde eine Weiterbehandlung nicht vom Therapieverlauf des individuellen Patienten abhängig gemacht. Ergebnisse von *Post-hoc*-Analysen zeigten aber, dass sowohl in Einzel- als auch in gepoolten Analysen zu den beiden Zulassungsstudien die Therapieantwort (*Response*) bereits um den dritten Monat herum ein Plateau erreicht. Von einer weiterführenden monatlichen Behandlung mit Aflibercept profitiert haben demnach nur 15 Prozent der Patienten (IQWiG, 2014b).

Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems: Das diabetische Makulaödem stellt eine wesentliche Komplikation der Retinopathie bei Diabetikern dar. Bei den für die Zulassung zur Behandlung der Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems entscheidenden Studien VISTA und VIVID (Korobelnik et al., 2014) handelt es sich um einen *Head-to-Head*-Vergleich zwischen Aflibercept und einer Laserfotokoagulation. Eingeschlossen wurden 872 Patienten (Diabetes mellitus Typ 1 oder 2) mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems mit Beteiligung der Fovea centralis. Nach Randomisierung erhielten die Studienteilnehmer entweder eine Behandlung mit Aflibercept 2 mg alle vier Wochen, Aflibercept 2 mg nach fünf initialen Injektionen alle acht Wochen oder Laserfotokoagulation (Für den Wirkstoff und diese Indikation zugelassen wurde die Initialbehandlung bestehend aus fünf aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate). Für alle Patienten war ab Woche 24 neben der zugeteilten Studienbehandlung eine aktive Zusatzbehandlung möglich, für die bestimmte Kriterien zu erfüllen waren. So bestand für Patienten aus dem Interventionsarm die Möglichkeit, eine aktive Laserfotokoagulation zu erhalten, während sich Patienten aus dem Kontroll-Arm für eine zusätzliche Aflibercept-Injektion entscheiden konnten. Primärer Endpunkt der Studien war die Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe nach einem Jahr (52 Wochen).

In beiden Studien erwies sich die intravitreale Injektion mit Aflibercept (beide Dosisregime) nach 52 Wochen als überlegen bei den Wirksamkeitsendpunkten gegenüber der Lasertherapie. Bei den 135 Teilnehmern, die je eine Aflibercept-Injektion alle acht Wochen nach einer initialen Behandlung mit fünf monatlichen Dosen erhalten hatten, wurde nach einem Jahr ein durchschnittlicher Gewinn von 10,7 Buchstaben beobachtet. Die 132 Patienten in der Vergleichsgruppe mit Lasertherapie hatten dagegen lediglich eine durchschnittliche Veränderung bei der bestkorrigierten Sehschärfe von 1,2 Buchstaben erreicht. Auch konnte ungefähr ein Drittel der Patienten in der VIVID-Studie unter der Therapie mit Aflibercept 2 mg alle zwei Monate einen Gewinn von 15 Buchstaben verbuchen. Dagegen waren es unter der Laser-Behandlung nur 9,1 Prozent der Patienten. In der VISTA-Studie erzielten die Patienten mit allen drei Therapieregimen (Aflibercept bzw. Laserkoagulation) vergleichbare Ergebnisse wie in der VIVID-Studie.

Das *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* hat im Rahmen einer randomisierten, multizentrischen klinischen Studie erstmals die Wirksamkeit und Sicherheit der Wirkstoffe Aflibercept, Bevacizumab (*off-label*) und Ranibizumab verglichen. In dieser Studie wurden insgesamt 660 Diabetes-Patienten mit diagnostiziertem DMÖ therapiert. Die Behandlung wurde alle vier Wochen wiederholt, als primärer Endpunkt diente die mittlere Veränderung der Sehstärke nach einem Jahr. Bei nur moderat verringter Sehleistung wiesen alle drei Wirkstoffe eine ähnliche Wirksamkeit auf, während Studienteilnehmer mit stärkeren Einschränkungen der Sehstärke unter der Therapie mit Aflibercept eine signifikant höhere Verbesserung der Sehstärke erzielten (The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, 2015). Aus diesem Grund sehen die Autoren dieser Studie Aflibercept als erste Wahl bei DMÖ-Patienten mit bereits fortgeschrittenem Sehverlust an.

Schwerwiegende Nebenwirkungen, die mit dem Injektionsverfahren in Zusammenhang standen, traten nach Angabe des pharmazeutischen Unternehmers bei weniger als 1 von 2.200 IVT-Injektionen auf (Bayer, 2014). Zu diesen zählten Erblindung, Endophthalmitis, Netzhautablösung, traumatischer Katarakt, Glaskörperblutung, Katarakt, Glaskörperabhebung und erhöhter Augeninnendruck. Arterielle thromboembolische Ereignisse sind ebenfalls Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der systemischen VEGF-Hemmung in Verbindung stehen, wofür ein theoretisches Risiko auch bei IVT-Injektion besteht.

Leitlinienempfehlungen

Altersabhängige Makuladegeneration: Mittlerweile ist es *State of the Art*, das krankhafte Gefäßwachstum durch die Injektion von VEGF-Hemmern in den Glaskörper einzudämmen. Für die Behandlung der neovaskulären AMD besitzen derzeit Ranibizumab und Aflibercept eine Zulassung. Nach Auffassung der DOG (2014, keine systematisch evidenzbasierte Leitlinie) sind beide in ihrer Effektivität bezüglich des Visus über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren basierend auf den vorliegenden Studien als gleichwertig und somit gleichermaßen als Mittel der ersten Wahl anzusehen. Auch das im *off-label use* eingesetzte Bevacizumab erscheint bezüglich der Effektivität und des Nebenwirkungsprofils gleichwertig (DOG, 2014). Die Photodynamische Therapie (PDT) wird hingegen allenfalls bei der Sonderform der polypoidalen choroidalen Vaskulopathie (PCV) erwogen (DOG, 2014).

Makulaödem infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses: Für die Therapie des Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses kommen derzeit Augeninjektionen mit VEGF-Hemmern oder Glucocorticoiden in Betracht. Letztgenannte gibt es auch in Form eines Implantats, welches für längere Zeit im Glaskörper des Auges verbleibt. Mit Hilfe intravitrealer Injektionen von Bevacizumab (die meisten Daten existieren aus Fallserien), Ranibizumab bzw. Dexamethason kann die Visusprognose in relevantem Ausmaß verbessert werden (DOG, 2010; keine systematisch evidenzbasierte Leitlinie). Bezuglich Wirksamkeit und Verträglichkeit sind die VEGF-Inhibitoren allerdings den Glucocorticoidpräparaten überlegen. Der Einsatz des Dexamethason-Implantats wird vor allem bei fehlendem Ansprechen auf VEGF-Inhibitoren oder bei chronisch-rezidivierendem Verlauf erwogen, da weniger Injektionen erforderlich sind. Aflibercept war zum Zeitpunkt der DOG-Stellungnahme noch nicht zugelassen und wird dort nur kurz erwähnt. Eine Beurteilung nach den dieser Stellungnahme zugrundeliegenden Kriterien war daher nicht möglich.

Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems: Eine Pharmakotherapie kommt nach Angabe der DOG (2013, keine systematisch evidenzbasierte Leitlinie) bei dem diabetischen Makulaödem nur mit fovealer Beteiligung in Frage. Hier besitzt die Anti-VEGF-Monotherapie die beste Wirksamkeit, ein Makulaödem zurückzubilden, um damit eine bestmögliche Visusentwicklung zu ermöglichen. Eine gute Patienten-Adhärenz ist dabei unbedingt notwendig. Langzeiteffekte auf den Visus und das Sicherheitsprofil der Anti-VEGF-Therapie können bislang noch nicht endgültig beurteilt werden (DOG, 2013). Aufgrund relativ häufig vorkommender Nebenwirkungen (Druckerhöhung und Katarakt-Induktion bzw. -Progression) wird die intravitreale Gabe von Glucocorticoiden als *second-line*-Therapie betrachtet (DOG, 2013).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Durch die Indikationserweiterungen 2013 und 2014 liegen mittlerweile mehrere Nutzenbewertungen des Gemeinsamen Bundesausschusses vor.

Altersabhängige Makuladegeneration: Der G-BA bewertete den Zusatznutzen von Aflibercept bei AMD im Vergleich zum monoklonalen Antikörper Ranibizumab (Lucentis®). Als Grundlage dienten insbesondere die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studien VIEW-1 und VIEW-2 (Heier et al., 2012). Das Prüfungsgremium bemängelte, dass die Daten für einen adäquaten Vergleich nicht ausreichten, da die Vergleichssubstanz in den Studien nicht entsprechend der Zulassung eingesetzt worden war. So kam Ranibizumab monatlich zur Anwendung, unabhängig davon, ob der Visus bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil war. Insgesamt fehlten dem G-BA in den Herstellerunterlagen Daten, die einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab hinreichend belegen konnten, weshalb die Bewertung im Beschluss lautete: **Kein Zusatznutzen** von Aflibercept gegenüber Ranibizumab (G-BA, 2013b).

Makulaödem infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses: Im Oktober erfolgte die frühe Nutzenbewertung von Aflibercept bei der Behandlung von Erwachsenen mit einer Visus-Beeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV). Der G-BA konstatierte in seinem diesbezüglichen Beschluss vom 20. März 2014, dass **der Zusatznutzen** von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dexamethason (intravitreales Implantat) oder Ranibizumab **nicht belegt** ist. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Dexamethason (intravitreales Implantat) lagen dem G-BA von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten vor. Für den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber Ranibizumab legte der pharmazeutische Unternehmer hingegen den indirekten Vergleich der beiden Substanzen basierend auf drei Studien vor: die der Zulassung von Aflibercept zugrunde liegenden Studien COPERNICUS und GALILEO sowie die der Zulassung von Ranibizumab zugrunde liegende Studie CRUISE. Die beiden Wirkstoffe wurden in ihren jeweiligen Zulassungsstudien gegen Scheininjektion verglichen, wobei der pharmazeutische Unternehmer die Kontrollintervention als Brückenkopparator nutzt.

Aus Sicht des G-BA mangelte es jedoch an einer evidenten Datengrundlage hinsichtlich der Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept, da im vom pU vorgelegten Dossier keine Daten für Aflibercept bzw. Ranibizumab entsprechend der zugelassenen Behandlungsschemata vorlagen und somit die eingeschlossenen Studien nicht für einen adäquaten indirekten Vergleich zur Beantwortung der Fragestellung geeignet waren (G-BA, 2014a).

Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems: Im Rahmen der Zusatznutzenbewertung für den Einsatz beim diabetischen Makulaödem wurde Aflibercept erneut mit Ranibizumab verglichen. Zum Nachweis des Zusatznutzens legte der pU in seinem Dossier einen adjustierten indirekten Vergleich vor, in dem die Aflibercept-Studien VISTA und VIVID über den Brückenkomparator Laserfotokoagulation mit den Ranibizumab-Studien RESTORE und REVEAL verglichen wurden. In der Gesamtschau der Ergebnisse lagen aus Sicht des G-BA für die Endpunkte der Kategorien „Mortalität“, „Lebensqualität“, „Gesundheitszustand“ und „Nebenwirkungen“ keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Auch für den Endpunkt „Morbidität“ zeigten sich keine konsistenten, klinisch relevanten Unterschiede zwischen Aflibercept und Ranibizumab. Aus diesen Überlegungen heraus stellte der G-BA fest, dass ein **Zusatznutzen** von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab **nicht belegt** ist (G-BA, 2015b).

Kosten

Wirkstoff zu bewertendes Arzneimittel	Behandlungsmodus	Behandlungstage	(Jahres)Therapiekosten
Aflibercept	Drei Injektionen je 4 mg im Monatsabstand. Danach alle zwei Monate.	7	7.712,39 €
Vergleichstherapie	Ranibizumab	Monatliche Injektionen je 2,3 mg, bis Visus bei drei Kontrollen konstant. Weiterbehandlung bei Visusverlust.	12 3.788,88-15.155,52 €

Preise berechnet für das erste Behandlungsjahr. In den Folgejahren können die Kosten geringer ausfallen.

Tabelle 26: Jahrestherapiekosten (erstes Jahr) von Aflibercept und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen). Zugelassenes Anwendungsgebiet: AMD

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	(Jahres)Therapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Aflibercept	Monatliche Injektionen je 2 mg bis funktioneller und morphologischer Befund bei drei Kontrollen stabil, Wiederaufnahme der Behandlung bei Verschlechterung des Befundes oder Verlängerung des Injektionsabstandes in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf.	3-12	3.305,31-13.221,24 €
Vergleichstherapie			
Ranibizumab	Monatliche Injektionen je 0,5 mg bis Visus bei drei Kontrollen konstant. Weiterbehandlung bei Visusverlust.	3-12	3.788,88-15.155,52 €
Dexamethason (Intravitreales Implantat)	Im ersten Jahr ¹ : intravitreale Injektionen je 0,7 mg, Weiterbehandlung bei Visusverlust (Abstand mindestens sechs Monate).	1-2	1.395,41-2.790,82 €

Preise berechnet für das erste Jahr. In den Folgejahren können die Kosten geringer ausfallen oder bei Fortbestehen eines stabilen Verlaufsbefundes ganz entfallen.

¹Es liegen keine Erfahrungswerte zur wiederholten Verabreichung von mehr als zwei Implantaten bei retinalem Venenverschluss vor (Fachinformation Ozurdex®, Stand 05.2013).

Tabelle 27: Jahrestherapiekosten (erstes Jahr) von Aflibercept und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen). Zugelassenes Anwendungsgebiet: Makulaödem infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	(Jahres)Therapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Aflibercept	Fünf Injektionen je 2 mg im Monatsabstand, danach alle zwei Monate.	8	8.814,16 €
Vergleichstherapie			
Ranibizumab	Monatliche Injektionen je 0,5 mg bis maximaler Visus erreicht und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität; Weiterbehandlung auf Basis der Krankheitsaktivität, gemessen anhand der Sehschärfe und/oder morphologischer Kriterien.	3-12	3.788,88-15.155,52 €

Preise berechnet für das erste Jahr. In den Folgejahren können die Kosten geringer ausfallen oder bei Fortbestehen eines stabilen Verlaufsbesfundes ganz entfallen.

Tabelle 28: Jahrestherapiekosten (erstes Jahr) von Aflibercept und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen). Zugelassenes Anwendungsgebiet: Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems

11.3 Axitinib

Handelsname: Inlyta®
Indikation: Nierenzellkarzinom
ATC-Code: L01XE17
Darreichungsform: Filmtablette

Hersteller: Pfizer
Markteinführung: Oktober 2012
DDD: 10 mg

Bewertung: siehe Seite 39

Wirkstoff und Pharmakologie

Axitinib ist ein oraler Tyrosinkinaseinhibitor der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptoren VEGFR-1, VEGFR-2 und VEGFR-3. Über Bindung an diese Rezeptoren vermittelt der endotheliale Wachstumsfaktor VEGF seine stimulierenden Effekte auf die Proliferation von Gefäßendothelzellen, was bei Krebserkrankungen Tumorwachstum und -metastasierung fördert. Eine Hemmung der VEGF-Rezeptoren führt zu einer Verzögerung des Tumorwachstums, zu Tumorregression und zur Verringerung der Metastasierung. Diese Wirkungen konnten für Axitinib in den Zulassungsstudien gezeigt werden (Pfizer, 2014a; EMA, 2014b).

Zulassung und Präparat

Axitinib (Inlyta®) wurde nach Sorafenib (Nexavar®), Sunitinib (Sutent®) und Pazopanib (Votrient®) als vierter Tyrosinkinaseinhibitor des VEGFR im September 2012 von der EMA zugelassen. Der oral einzunehmende Wirkstoff besitzt eine Zulassung zur Zweitlinien-Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC, *renal cell cancer*) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Behandlung mit Sunitinib oder einem Zytokin (Interleukin 2 oder Interferon- α). (Pfizer, 2014a; Schwabe & Paffrath, 2013).

Informationen zum Indikationsgebiet

Das Nierenzellkarzinom macht etwa 85 Prozent der Nierenkrebskrankungen im Erwachsenenalter aus. Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen beträgt in Deutschland ungefähr 15.000, davon sind ca. 1,5-mal mehr Männer als Frauen betroffen. Junge Menschen sind sehr selten betroffen, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 65-80 Jahren. Rauchen, Analgetikanephropathie und chronische Niereninsuffizienz erhöhen das Nierenkrebsrisiko (RKI & ZfKD, 2013a; DGHO, 2013a).

Eine entscheidende Rolle für die Pathogenese spielen Mutationen des von-Hippel-Lindau (VHL)-Gens mit nachfolgendem Funktionsverlust des VHL-Proteins. Dessen Inaktivierung führt in Tumorzellen zu erhöhten Konzentrationen des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) und des *Platelet-derived Growth Factor* (PDGF) und damit zu einer Begünstigung von Angiogenese und Tumorwachstum (Schwabe & Paffrath, 2013; Wick-Urban, 2008). Nierenkrebs macht oft lange keine Beschwerden und wird häufig zufällig im Rahmen anderer abdomineller Diagnostik entdeckt. Selten auftretende Lokalsymptome können Hämaturie, Flankenschmerz, eine tastbare abdominale Raumforderung oder eine neu aufgetretene Varikozele sein, mehr als 30 Prozent der Betroffenen gehen mit unspezifischen Krankheitszeichen wie Müdigkeit, Gewichtsabnahme, Anämie, Bluthochdruck, Fieber oder Neuropathie zum Arzt. Im fortgeschrittenen Stadium können

Metastasen-bedingte Symptome wie Knochenschmerzen, Dyspnoe und neurologische Ausfälle hinzukommen (DGHO, 2013a; Wick-Urban, 2008).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung von Axitinib beruht auf der randomisierten Phase-III-Studie AXIS 1032. Eingeschlossen wurden 723 Patienten mit fortgeschrittenem metastasiertem Nierenzellkarzinom mit Progress während oder nach Erstlinien-Therapie mit überwiegend Sunitinib oder einem Zytokin. Davon erhielten 361 Patienten Axitinib (5 mg zweimal täglich, eine Dosiserhöhung auf 7 mg oder 10 mg zweimal täglich war erlaubt für Patienten ohne Bluthochdruck und ohne schwerwiegende Nebenwirkungen) und 362 Patienten Sorafenib (400 mg zweimal täglich). Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. In der Gesamtpopulation verlängerte Axitinib das mediane progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Sorafenib signifikant von 4,7 auf 6,7 Monate, wobei dieser Wert in den Subgruppen je nach Vorbehandlung unterschiedlich ausfiel. Bei vier Prozent der mit Axitinib und bei acht Prozent der mit Sorafenib behandelten Patienten wurde die Behandlung wegen toxischer Nebenwirkungen abgebrochen. Die häufigsten Nebenwirkungen von Axitinib waren Diarrhoe, Hypertonie und Fatigue, die von Sorafenib Diarrhoe, PPE (Hand-Fuß-Syndrom) und Alopezie (Rini et al., 2011).

In einer weiteren Phase-III-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Axitinib gegenüber Sorafenib als Zweitlinien-Therapie untersucht (Motzer et al., 2013). Auch wenn das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt dieser Studie keine Unterschiede in den Behandlungsarmen aufzeigte, so konnte doch das mediane progressionsfreie Überleben unter Axitinib signifikant verlängert werden (8,3 Monate vs. 5-7 Monate). Eine Studie um Rini et al. (2013) untersuchte Axitinib hingegen als mögliche Option in der Erstlinien-Therapie unter Berücksichtigung einer individuellen Dosistitration. Grundannahme dieser Studie war, dass die Plasmaexposition von Axitinib mit der Wirksamkeit bei metastasiertem Nierenzellkarzinom korreliert. Das Ergebnis dieser Untersuchung zeigte, dass der größere Anteil der Patienten in der Axitinib-Titration-Gruppe ein objektives Ansprechen erzielte. Dies wiederum unterstützt das Konzept der individuellen Axitinib-Dosistitration bei ausgewählten Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom.

Leitlinienempfehlungen

Operative Entfernung oder Verkleinerung von Nierentumorgewebe und Metastasen spielen eine wichtige Rolle in der Standardtherapie des Nierenzellkarzinoms. Arzneimittel sind bislang nur für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom zugelassen. Wegen weitgehender Chemotherapieresistenz waren zur systemischen Behandlung bis vor wenigen Jahren nur die Zytokine Interferon α und Interleukin-2 verfügbar. Das bessere Verständnis der Pathogenese hat die Entwicklung neuer Arzneistoffe aus der Gruppe der Tyrosinkinaseinhibitoren (Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib, Axitinib), der VEGF-Inhibitoren (Bevacizumab) und der mTOR-Inhibitoren (Temsirolimus, Everolimus) ermöglicht (Schwabe & Paffrath, 2013).

Die Leitlinie der DGHO gibt Therapieempfehlungen in Form von Algorithmen für die medikamentöse Erst- und Zweitlinien-Therapie, nach denen die verschiedenen Wirkstoffe je nach Prognose, Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen und zu erwartender Nebenwirkungen eingesetzt werden.

Dabei wird deutlich, dass bei den meisten Patienten im Krankheitsverlauf eine Sequenztherapie mit mehreren Substanzen unterschiedlicher Wirkprofile indiziert ist. Axitinib ist im Algorithmus für die Zweitlinien-Therapie nach Vorbehandlung mit Zytokinen alternativ zu Pazopanib oder Sorafenib und nach Vorbehandlung mit VEGFR-Inhibitoren alternativ zu Everolimus oder Sorafenib aufgeführt (DGHO, 2013a).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses wurde für zwei unterschiedliche Gruppen von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom durchgeführt.

Für Patienten nach einem Versagen einer vorausgegangenen Therapie mit einem Zytokin sieht der Gemeinsame Bundesausschuss einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Axitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib als gegeben. Für die Bewertung konnte eine Teilpopulation der Zulassungsstudie (AXIS) herangezogen werden. Zwar ergab sich bei dem Endpunkt „Gesamtüberleben“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen, für den „Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen“ ausschlaggebend waren in diesem Fall die unterschiedlichen Raten an unerwünschten Ereignissen. Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse „Hand-Fuß-Syndrom“, „Ausschlag“ und „Alopezie“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Axitinib. Da allerdings für die unerwünschten Ereignisse „Fatigue“, „Dysphonie“ sowie „Übelkeit“ die Ergebnisse zu Gunsten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausfielen, kommt der G-BA in der Gesamtschau zu der Auffassung, dass der Zusatznutzen von Axitinib gegenüber Sorafenib als gering einzuschätzen ist, weswegen die Aussagesicherheit in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft wurde.

In der Gruppe mit vorausgegangener Behandlung mit Sunitinib sieht der G-BA dagegen einen **Zusatznutzen** gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus mangels Vorlage direkter Vergleichsstudien als **nicht belegt** an. Der hierfür durchgeführte nicht-adjustierte indirekte Vergleich wurde für die Bewertung als methodisch ungeeignet abgelehnt (G-BA, 2013c).

Der G-BA-Beschluss ist zunächst auf vier Jahre (bis März 2017) befristet. Grund dafür ist, dass der Zusatznutzen von Axitinib auf therapieerfahrene Patienten (Zytokin) begrenzt ist. Da bereits heute eine Zytokin-Therapie nur noch selten als Erstlinien-Therapie eingesetzt wird, kann aufgrund der Neuentwicklung auch zukünftig mit einer weiteren Abnahme der therapeutischen Relevanz der Zytokine in der Erstlinien-Therapie gerechnet werden.

Kosten

Wirkstoff zu bewertendes Arzneimittel	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
Axitinib	2 x täglich 5 mg	360	46.248,17 €
Vergleichstherapie			
Everolimus	1 x täglich 10 mg	360	56.206,56 €
Sorafenib	2 x täglich 400 mg	360	62.669,83 €

Tabelle 29: Jahrestherapiekosten von Axitinib und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

11.4 Azilsartanmedoxomil

Handelsname: Edarbi®
Indikation: Essentielle Hypertonie
ATC-Code: C09CA09
Darreichungsform: Tablette

Hersteller: Takeda
Markteinführung: Januar 2012
DDD: 40 mg

Bewertung: siehe Seite 43

Wirkstoff und Pharmakologie

Azilsartanmedoxomil ist ein weiterer Angiotensin-II-Antagonist. Er wirkt als *Prodrug* und wird nach Resorption im Magen-Darm-Trakt durch enterale sowie hepatische Esterasen in den wirksamen Metaboliten Azilsartan überführt.

Angiotensin II vermittelt über die spezifische Bindung an AT1-Rezeptoren im Körper unterschiedliche Vorgänge: An den glatten Muskelzellen bewirkt es eine deutliche Kontraktion. Gleiche Mengenanteile von Angiotensin II wirken 10 bis 40-mal stärker gefäßverengend als Noradrenalin. Dies führt zu einer Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes und zur Blutdrucksteigerung, was am Herzen eine Hypertrophie und Hyperplasie der Herzmuskelzellen verursachen kann. Im Gehirn wird durch Angiotensin II die Ausschüttung von Vasopressin und Antidiuretischem Hormon (ADH), in der Nebennierenrinde die von Aldosteron stimuliert. Beides kann Flüssigkeitsretention und Blutdrucksteigerung bewirken. Durch die Bindung von Azilsartan an den AT1-Rezeptor werden die physiologischen Wirkungen von Angiotensin II unterbunden. Dadurch unterbleibt zwar auch das negative Feedback von Angiotensin II auf die Reninsekretion, jedoch reichen der Anstieg der Renin-Aktivität im Plasma und der Angiotensin-II-Spiegel im Blut nicht aus, um die blutdrucksenkende Wirkung von Azilsartan aufzuheben (Förstermann et al., 2013).

Zulassung und Präparat

Edarbi® wurde im Dezember 2011 zentral durch die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) zur Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen zugelassen (Takeda, 2014a). Der Wirkstoff steht dem Markt in fester Zubereitungsform zum Einnehmen (Tablette) in drei verschiedenen Einzeldosen (20, 40 und 80 mg) zur Verfügung.

Informationen zum Indikationsgebiet

Arterielle Hypertonie ist mit einer Prävalenz von 30 bis 45 Prozent in der europäischen Allgemeinbevölkerung ein maßgeblicher Risikofaktor für die kardiovaskuläre Sterblichkeit (ESC Pocket Guidelines, deutsch), wobei mit steigendem Alter die Anzahl der Erkrankten deutlich zunimmt. Chronisch erhöhte Blutdruckwerte führen zudem zu Organschäden, vor allem an der Niere. Aus diesem Grund wird eine konsequente Blutdrucksenkung insbesondere bei frühem Krankheitsbeginn empfohlen. Studien zufolge geht aber auch die Dauerbehandlung von Hochbetagten mit einer Senkung der Sterblichkeit einher, so dass bei guter Verträglichkeit ebenso im hohen Alter eine blutdrucksenkende Behandlung zu befürworten ist (Beckett et al., 2011; Briasoulis et al., 2013). Die europäischen Leitlinienersteller empfehlen bei älteren Menschen eine

antihypertensive Behandlung ab einem systolischen Blutdruck von über 160 mg (ESH/EHC, 2013). Laut einem *Cochrane Review* ergeben sich für Wirkstoffe mit Einfluss auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System im Vergleich zu *First-Line*-Wirkstoffen aus anderen Wirkstoffklassen keine relevanten Unterschiede bzgl. der Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte wie Mortalität und Morbidität (Xue et al., 2015).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Azilsartanmedoxomil wurde in verschiedenen randomisiert kontrollierten Studien an Patienten mit essentieller Hypertonie untersucht. Vergleichsbehandlungen waren Placebo und aktive Kontrollen wie Candesartan, Olmesartan und Valsartan. Primärer Endpunkt war in allen Fällen die Senkung des (je nach Studienfrage systolischen oder diastolischen) Blutdrucks. In den klinischen Studien ergibt sich für Azilsartanmedoxomil gegenüber Scheinbehandlung eine überlegene antihypertensive Wirksamkeit. Den verschiedenen Verum-Behandlungsoptionen ist Azilsartanmedoxomil zumindest gleichwertig, in Abhängigkeit von der Dosierung zeichnet sich allerdings eine geringfügig bessere 24-Stunden-Blutdruckkontrolle für Azilsartanmedoxomil ab (Takagi et al., 2014). Ob diese Unterschiede von klinischer Bedeutung sind, bleibt unklar, da valide Studien mit patientenrelevanten Endpunkten wie Sterblichkeit, Herzinfarkt und Schlaganfallsrate sowie anderen Endorganschäden fehlen.

Als unerwünschte Wirkung trat in den kontrollierten Untersuchungen am häufigsten Schwindel auf. Auch Kopfschmerzen und Änderungen der Lipidspiegel wurden verzeichnet. Gesamtinzidenz unerwünschter Wirkungen und Ausprägung waren innerhalb klinischer Studien aber mit denen der Kontroll-Gruppen – einschließlich der Placebo-Gruppe – vergleichbar. Auch wurde die Studienbehandlung in den Verum-Gruppen nicht häufiger als in der Placebo-Gruppe wegen unerwünschter Wirkungen vorzeitig beendet (Matthes, 2014).

Leitlinienempfehlungen

Die nationalen Leitlinien wurden in Zusammenhang mit den Empfehlungen der europäischen Fachgesellschaften ESH/ESC zur Behandlung der arteriellen Hypertonie aktualisiert (ESH/ESC, 2013). Als auffällige Änderung gegenüber den vorangegangenen Empfehlungen der europäischen Fachgesellschaften ist die Vereinheitlichung der systolischen Zielblutdruckwerte bei Personen mit hohem und solchen mit niedrigem kardiovaskulären Risiko auf unter 140 mm Hg zu nennen. Die Notwendigkeit einer antihypertensiven Behandlung soll nach Empfehlung der Leitlinienautoren nicht allein anhand der Blutdruckwerte festgestellt werden. Vielmehr ist das individuelle kardiovaskuläre Risikoprofil zu berücksichtigen, das sich neben dem erhöhten Blutdruck durch das Vorhandensein weiterer Risikofaktoren wie beispielsweise Geschlecht, Raucherstatus, Fettstoffwechselstörungen, Übergewicht, Diabetes oder Nierenerkrankungen etc. sowie manifeste endokrinologische oder kardiovaskuläre Zusatzerkrankungen abschätzen lässt. Eine blutdrucksenkende Behandlung kann sowohl mit Mono- wie auch mit Kombinationspräparaten initiiert werden. Neben medikamentösen Maßnahmen werden nicht-pharmakologische Maßnahmen zur Änderung des Lebensstils als wichtige therapeutische Maßnahme empfohlen. Hierzu gehört die Kochsalzrestriktion auf 5-6 g/Tag, Rauchverzicht, eingeschränkter Alkoholkonsum, Gewichtsreduktion auf einen BMI von $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ und regelmäßige Bewegung. Für die pharmakologische Intervention steht eine Vielzahl von

Wirkstoffgruppen zur Verfügung. Für keine dieser Wirkstoffgruppen – Diuretika, Betablocker, Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmer, Sartane – ist ein klinisch relevanter Vorteil gegenüber den anderen Blutdrucksenkern bewiesen. Die Auswahl der Wirkstoffe erfolgt daher vor dem Hintergrund individueller Gegebenheiten.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nach § 35a SGB V ist für Arzneimittel, die pharmakologisch-therapeutisch mit Festbetragsarzneimitteln vergleichbar sind, der medizinische Zusatznutzen als therapeutische Verbesserung anhand patientenrelevanter Endpunkte nachzuweisen. Legt der pharmazeutische Unternehmer die erforderlichen Nachweise auch nach Aufforderung durch die zuständigen Behörden nicht vor, gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt.

Die Markteinführung von Azilsartanmedoxomil war am 15. Januar 2012. Bis zu diesem spätestmöglichen Zeitpunkt wurde vom pharmazeutischen Unternehmer trotz entsprechender Aufforderung kein Nutzendossier beim Gemeinsamen Bundesausschuss zur Begutachtung eingereicht. Aus diesem Grund gilt ein **Zusatznutzen** für Azilsartanmedoxomil gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie wie etwa andere Vertreter aus der Gruppe der Sartane oder ACE-Hemmer als **nicht belegt** und der Wirkstoff wird in Übereinstimmung mit den rechtlichen Festlegungen in die Festbetragsgruppe „Angiotensin-II-Antagonisten, Gruppe 1“ eingeordnet (G-BA, 2012a).

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Azilsartanmedoxomil	1 x täglich 40 mg	360	344,68 €
Vergleichstherapie			
Candesartan	1 x täglich 8 mg	360	73,18 €
Valsartan	1 x täglich 80 mg	360	77,69 €
Olmesartan	1 x täglich 20 mg	360	344,68 €

Tabelle 30: Jahrestherapiekosten von Azilsartanmedoxomil und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

11.5 Brentuximabvedotin

Handelsname: Adcetris®

Indikation: CD30+ Hodgkin-Lymphom

ATC-Code: L01XC12

Darreichungsform: Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Hersteller: Takeda

Markteinführung: Dezember 2012

DDD: 6 mg

Bewertung: siehe Seite 47

Wirkstoff und Pharmakologie

Brentuximabvedotin ist ein Konjugat (sog. *Antibody-drug conjugate*, ADC) aus einem monoklonalen Antikörper und einem Zytostatikum (Monomethylauristatin E). Das Antikörpermolekül, das selektiv an CD30-Oberflächenmoleküle bindet, ist mit vier Molekülen Monomethyl-auristatin E konjugiert, welches das Mikrotubuli-Netzwerk der Zelle stört und so den Zellzyklus unterbricht.

Bei den beiden Indikationen klassisches Hodgkin-Lymphom (HL) und systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom (sALCL) weisen die malignen Zellen unabhängig vom Krankheitsstadium, von den Vortherapien und vom Transplantationsstatus eine hohe Expression des CD30-Antigens auf. Nach spezifischer Bindung an die CD30-positive Lymphomzelle wird das Antikörperkonjugat in die Zelle aufgenommen und das Zytostatikum abgespalten, so dass es seine Apoptose-induzierende Wirkung entfalten kann (Takeda, 2014b; EMA, 2012a).

Zulassung und Präparat

Adcetris® wurde im Oktober 2012 von der europäischen Arzneimittel-Agentur EMA zugelassen und ist seit dem 01.12.2012 auf dem deutschen Markt. Das Mittel kann bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder therapierefraktärem CD30-positivem Hodgkin-Lymphom, die bereits eine autologe Stammzelltransplantation oder mindestens zwei andere Therapien bekommen haben, eingesetzt werden. Außerdem stellt es eine Therapieoption zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) dar.

Bis dato gab es in Deutschland keine für diese Indikationen zugelassenen Medikamente. Da diese Lymphome seltene Erkrankungen sind, wurde der Wirkstoff von der EMA am 15.01.2009 als *Orphan Drug* ausgewiesen. Die Verabreichung erfolgt als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle drei Wochen (Takeda, 2014b; EMA, 2012a).

Informationen zum Indikationsgebiet

Das Hodgkin-Lymphom (Morbus Hodgkin, Lymphogranulomatose) ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems, die sich durch das Vorkommen typischer Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen von der Gruppe der *Non-Hodgkin-Lymphome* und von Lymphknotenschwellungen anderer Ursache abgrenzen lässt. In Deutschland erkranken im Jahr 2010 etwa 2.200 Patienten, Männer sind im Verhältnis 3:2 häufiger als Frauen betroffen. Die Krankheit kann in jedem Alter auftreten.

Erste Anzeichen eines Hodgkin-Lymphoms sind meistens regionale Lymphknotenschwellungen, die von Symptomen wie starker Nachtschweiß, Juckreiz am ganzen Körper, Fieber mit wechselndem Verlauf und auffälligem Gewichtsverlust begleitet sein können.

Die Prognose ist günstig, heutzutage können über 80 Prozent aller Patienten geheilt werden. Zumeist werden Polychemotherapie und Strahlentherapie miteinander kombiniert, bei einem Rezidiv ist die Stammzelltransplantation eine weitere Therapieoption (GHSG, 2015; RKI & ZfKD, 2013b).

Anaplastische großzellige Lymphome (ALCL) sind T-Zell-Lymphome und machen zwei bis drei Prozent aller Non-Hodgkin-Lymphome bei Erwachsenen aus. Wesentliche Merkmale sind die Proliferation großer lymphatischer Zellen mit starker Expression von CD30 und ein charakteristisches Ausbreitungsmuster. Man unterscheidet eine primär kutane von einer primär systemischen Form und hier wiederum Subgruppen mit oder ohne Veränderung des ALK-Gens (Pro et al., 2012).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximabvedotin als Monotherapie wurden im Wesentlichen in zwei Phase-II-Studien an Patienten mit rezidivierendem oder therapierefraktärem Hodgkin Lymphom oder anaplastischem großzelligem Lymphom untersucht.

In einer offenen einarmigen Phase-II-Studie an 102 Patienten mit rezidiviertem oder therapierefraktärem Hodgkin-Lymphom nach autologer Stammzelltransplantation (ASCT) wurde Brentuximabvedotin in einer Dosis von 1,8 mg/kg Körpergewicht als Kurzinfusion alle drei Wochen bis zu 16 Zyklen lang eingesetzt. Primärer Endpunkt zur Ermittlung der Wirksamkeit war die objektive Ansprechraten ORR, definiert als Anteil der Patienten mit kompletter oder partieller Remission im Beobachtungszeitraum. Die ORR betrug 75 Prozent, 34 Prozent der Patienten erreichten eine komplett Remission. Das mediane progressionsfreie Überleben aller Patienten betrug 5,6 Monate, das der Patienten mit kompletter Remission 20,5 Monate. Nach einer Beobachtungsdauer von mehr als 18 Monaten waren 31 Patienten noch ohne Progress. Häufigste Nebenwirkungen waren periphere sensorische Neuropathie, Übelkeit, Fatigue, Neutropenie und Diarrhoe (Younes et al., 2012).

Da in dieser Studie Patienten ohne vorausgehende ASCT nicht untersucht wurden und es keine relevante Einzelstudie gibt, in der ASCT-naive Patienten mit Brentuximabvedotin behandelt wurden, zog man im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens Daten von einzelnen ASCT-naiven Patienten aus verschiedenen (Phase-I-)Studien und Fallserien heran. Diese aggregierte Fallserie umfasste insgesamt 59 Patienten, die ORR betrug 54 Prozent, 22 Prozent der Patienten hatten eine komplett Remission (G-BA, 2013d).

In der zweiten offenen einarmigen Studie erhielten 58 Patienten mit rezidivierendem oder therapierefraktärem sALCL dreimal wöchentlich eine Kurzinfusion mit 1,8 mg/kg Körpergewicht Brentuximabvedotin über bis zu 16 geplante Zyklen. Im Durchschnitt lag die Behandlungsdauer bei sieben Zyklen. 59 Prozent der Patienten zeigten eine komplett, 27 Prozent eine partielle Remission. Die mediane Dauer des objektiven Ansprechens betrug 12,6 Monate und bei den Patienten, die eine komplett Remission erreicht hatten, 13,2 Monate. Das mediane progressionsfreie Überleben der Gesamtgruppe betrug 13,3 Monate. Als häufigste Nebenwirkungen der Schweregrade 3 und 4 traten Neutropenie, Thrombozytopenie und periphere sensorische Neuropathie auf (Pro et al., 2012).

Eine Phase-I-Studie gibt Hinweise darauf, dass Brentuximabvedotin auch in der Erstlinien-Therapie von Patienten mit neu diagnostizierten CD30(+) T-Zell-Lymphom eine Option darstellen könnte (Farnale et al., 2014). Weitere Studien mit größerer Fallzahl werden allerdings benötigt, um diese Ergebnisse zu erhärten. In einer aktuellen placebokontrollierten Phase-III-Studie wurde untersucht, welchen Einfluss als frühe Konsolidierungstherapie nach autologer Stammzelltherapie eingesetztes Brentuximabvedotin auf das progressionsfreie Überleben der Patienten hat (Moskowitz et al., 2015). Der primäre Endpunkt war die Dauer des progressionsfreien Überlebens, definiert als die Zeit beginnend von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation eines Tumors oder Tod. Gegenüber Placebo verlängerte Brentuximabvedotin signifikant das progressionsfreie Überleben (medianes progressionsfreies Überleben: 42,9 vs. 24,1 Monate; $p = 0,0013$). Häufigste Nebenwirkungen in der Verum-Gruppe waren periphere sensorische Neuropathien.

Leitlinienempfehlungen

Bei den meisten Patienten mit Hodgkin-Lymphom und Rezidiv nach der Initialtherapie ist eine Re-Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation die Therapie der Wahl. Sowohl für Patienten, für die eine Hochdosistherapie nicht geeignet ist, als auch für solche mit erneutem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation gibt es keine Standardtherapie. Hier erfolgt die Auswahl der Behandlungsmaßnahmen unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen und bisherigen Therapien des Patienten.

In der Onkopedia-Leitlinie mit Stand Juli 2012 wird Brentuximabvedotin erwähnt als in den USA 2011 für die Rezidivtherapie nach autologer Stammzelltransplantation zugelassenes Arzneimittel, dessen Zulassung in Europa für 2012 erwartet wird (DGHO, 2012). Für die Behandlung anaplastischer großzelliger Lymphome (ALCL) bei Erwachsenen gibt es weder in der Erstlinien- noch in der Rezidivtherapie einen durch kontrollierte Studien abgesicherten Standard.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brentuximabvedotin ist ein *Orphan Drug*, für das der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt gilt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird vom G-BA auf der Grundlage der Zulassung und der ihr zugrunde liegenden Studien bestimmt, eine zweckmäßige Vergleichstherapie wird zur Bewertung nicht herangezogen.

Die beiden Zulassungsstudien für Brentuximabvedotin sind offene, einarmige Phase-II-Studien, bei deren Ergebnissen von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden muss. Gleiches gilt für die aggregierte Fallserie von ASCT-naiven Patienten.

Der G-BA konstatiert, dass das **Ausmaß des Zusatznutzens** bei allen drei bewerteten Indikationen **nicht quantifizierbar** ist.

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Brentuximabvedotin	1 x 1,8 mg/kg alle drei Wochen als intravenöse Infusion	16	188.077,44 €

Dosis-Berechnung mit einem Körpergewicht von 72 kg

Tabelle 31: Jahrestherapiekosten von Brentuximabvedotin (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

11.6 Ceftarolinfosamil

Handelsname: Zinforo®	Hersteller: AstraZeneca
Indikation: Haut- und Weichgewebeinfektionen, Pneumonie	Markteinführung: Oktober 2012
ATC-Code: J01DI02	DDD: 1,2 g
Darreichungsform: Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	

Bewertung: siehe Seite 51

Wirkstoff und Pharmakologie

Ceftarolinfosamil ist ein neues Cephalosporin mit einem erweiterten Wirkspektrum bei resistenten grampositiven Erregern einschließlich MRSA. Chemisch ähnelt Ceftarolinfosamil einem älteren Abkömmling der Cephalosporine, Cefozopran, der nur noch in China eingesetzt wird (Brodt, 2013). Gegenüber gram-negativen Erregern ist Ceftarolinfosamil ähnlich effektiv wie andere Cephalosporine. Das schwer wasserlösliche Ceftarolin wird als *N-Phosphono-Prodrug* (Ceftarolinfosamil) intravenös verabreicht im Blut durch Plasmaphosphatasen in die aktive Form (Ceftarolin) überführt. Das Mittel hat mit ca. 20 Prozent eine geringe Plasmaproteinbindung. Seine Elimination erfolgt hauptsächlich über die Niere, was eine Dosisanpassung bei moderat eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich macht (AstraZeneca, 2014a).

Ähnlich wie andere Cephalosporine wirkt Ceftarolinfosamil durch Bindung an membranständige Enzyme, sogenannte Penicillin-bindende Proteine (PBP), was zu einer Hemmung der Synthese der bakteriellen Zellwand und in Folge zu Zelltod führt. Im Gegensatz zu anderen Vertretern der Wirkstoffgruppe besitzt Ceftarolinfosamil aber eine hohe Bindungssaffinität an modifizierte PBPs, deren Ausbildung an der bakteriellen Zellwand Resistenzen vermitteln: So werden PBP2a von Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) und PBP2b, 2x sowie 1a von Penicillin-resistentem *Streptococcus pneumoniae* exprimiert (Shirley et al., 2013). Gegenüber *Enterococcus faecium* und *Enterococcus faecalis* ist Ceftarolinfosamil dagegen nur begrenzt wirksam.

Die hohe Wirksamkeit gegenüber MRSA ist weltweit gegeben (USA, Europa, Südafrika, Asien und Pazifik) und unabhängig vom Alter der Patienten. Regionale Unterschiede bzgl. der bakteriziden Wirksamkeit von Ceftarolinfosamil auf Staphylococcen, Streptokokken, *Haemophilus*-Arten und *Moraxella catarrhalis* sind minimal (Shirley et al., 2013).

Zulassung und Präparat

Ceftarolinfosamil ist zugelassen zur Behandlung komplizierter Haut- und Weichgewebeinfektionen (*Complicated skin and soft tissue infections*, cSST) sowie zur Behandlung ambulant erworberner Pneumonien (CAP). Es stellt das erste β -Lactam-Antibiotikum dar, das bei MRSA-verursachten Haut- und Weichteilinfektionen zugelassen wurde. Ceftarolinfosamil kann bei Erwachsenen eingesetzt werden und ist aufgrund unzureichender Daten nicht für die Anwendung bei Kindern gedacht (AstraZeneca, 2014a).

Informationen zum Indikationsgebiet

Staphylococcus aureus ist ein besonders anpassungsfähiger Erreger. Anfang der 1960er Jahre konnten Staphylococcus aureus-Stämme isoliert werden, die gegenüber Methicillin, einem erst ein Jahr zuvor eingeführten Penicillinase-festen β -Lactam-Antibiotikum, bereits Resistzenzen entwickelt hatten. In den Folgejahren kamen Resistzenzen gegen Chinolone, gegen Glykopeptid wie Vancomycin sowie gegen Linezolid hinzu (Schöfer et al., 2011). Derartige Staphylococci sind vor allem im stationären Bereich von Bedeutung, da Patienten mit MRSA-Infektionen aufgrund der Gefährdung immunsupprimierter Patienten isoliert behandelt werden müssen. Derzeit schätzt man die Gesamtrate an MRSA-bedingten Infektionen im Krankenhaus auf 20 Prozent. Bei Risikopatienten auf Intensivstationen liegt der Anteil deutlich höher, bisweilen doppelt so hoch. 2008 lag die Gesamtzahl von nosokomialen MRSA-Infektionen Untersuchungen zu folge bei ca. 130.000 pro Jahr (Köck et al., 2011), in den vergangenen Jahren scheint sie aber zu sinken (Meyer et al., 2014). Dies wird auch durch das *Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System* (KISS) für die Jahre 2007 bis 2012 bestätigt. Im Durchschnitt betrug 2012 der Anteil von im Krankenhaus erworbenem MRSA bei Intensivpatienten und bei operierten Patienten 27 Prozent. Innerhalb von sechs Jahren sank auf den Intensivstationen der absolute Anteil von MRSA-Infektionen der unteren Atemwege von 36 Prozent auf 30 Prozent, der von postoperativen MRSA-bedingten Wundinfektionen von 20 Prozent auf 15 Prozent. Die Ursachen hierfür sind unklar. Die Autoren führen die günstige Entwicklung einerseits auf interventionelle Maßnahmen zur Eindämmung der Ausbreitung von MRSA im stationären Bereich zurück, erwägen andererseits aber auch biologische Veränderungen des Erregers.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Ceftarolinfosamil wurde vor der Zulassung durch ein klinisches Studienprogramm bestehend aus vier Phase-III-Studien an Patienten mit komplizierten Haut- und Weichgewebeinfektionen sowie an Patienten mit ambulant erworbenen Pneumonien auf Wirksamkeit und Verträglichkeit geprüft (Corey et al., 2010; File et al., 2010).

Studien gegenüber der derzeitigen Standardtherapie bei MRSA-Infektionen von Haut oder Weichgeweben (z.B. Monotherapie mit Clindamycin, Vancomycin oder Linezolid) fehlen (N.N., 2013). Gegenüber einer Kombinationstherapie aus Vancomycin plus Aztreonam (jeweils 1 g i.v. alle zwölf Stunden) war Ceftarolinfosamil (600 mg i.v. alle zwölf Stunden) bei Patienten mit komplizierten Haut- und Weichgewebeinfektionen sowohl im gesamten Studienkollektiv wie auch bei Patienten mit MRSA-Infektionen bzgl. klinischer Heilungsrate nicht-unterlegen. Nach *Intention-to-treat*-Analyse kann nach einer Behandlungsdauer von fünf bis 14 Tagen bei dieser Indikation mit Heilungsraten von 85,9 Prozent unter Ceftarolinfosamil im Vergleich zu 85,5 Prozent unter Kontrollbehandlung gerechnet werden. Werden nur Patienten ausgewertet, für die vollständige Daten zur Endpunktterhebung vorhanden waren, liegen die Heilungsraten bei 91,6 Prozent vs. 92,7 Prozent. Bei MRSA-Patienten lagen die Heilungsraten bei 93,4 Prozent unter Ceftarolinfosamil versus 94,3 Prozent unter Kontrollbehandlung (Corey et al., 2010).

An Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie (CAP) wurden zwei Untersuchungen im Vergleich zu Ceftriaxon durchgeführt. Eingeschlossen waren CAP-Patienten, die deswegen ein Krankenhaus aufsuchen, aber nicht intensivmedizinisch versorgt werden mussten. Personen mit hohem Risiko für multiresistente Erreger wurden nicht in das Studienkollektiv aufgenommen. In den Einzelstudien

ergibt sich für Ceftarolinfosamil eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Ceftriaxon. In der zusammengefassten Datenanalyse werden im modifizierten ITT-Kollektiv unter Ceftarolinfosamil Heilungsraten von 82,6 Prozent vs. 76,6 Prozent unter Ceftriaxon gesehen. Die Ratendifferenz zwischen den Behandlungsgruppen liegt bei sechs Prozent, allerdings mit einem breiten Konfidenzintervall (CI 95 Prozent: 1,4 Prozent bis 10,7 Prozent) und könnte mit einer besseren Wirksamkeit von Ceftarolinfosamil auf multiresistenten *Streptococcus pneumoniae* in Zusammenhang stehen (File et al., 2010). Dass Ceftarolinfosamil hier tatsächlich einen klinisch relevanten Vorteil besitzt, muss erst in eigenen Untersuchungen bestätigt werden.

Das Verträglichkeitsprofil von Ceftarolinfosamil entspricht nach den derzeit vorliegenden Untersuchungsdaten dem der Wirkstoffgruppe (Corrado et al., 2010). Am häufigsten treten gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Durchfall auf (ca. drei Prozent), gefolgt von Kopfschmerzen und Hautreaktionen wie Juckreiz (ca. zwei Prozent) (EMA, 2012b; Corrado et al., 2010). Untersuchungen an gesunden Menschen ergaben auch bei hoher Dosis (1.500 mg Ceftarolinfosamil) im Vergleich zu Placebo und Moxifloxacin als Positivkontrolle keinen Hinweis auf proarrhythmogene Effekte (Riccobene et al., 2013).

Leitliniempfehlungen

In der aktuellen S3-Leitlinie zur Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit *nosokomialer Pneumonie* (AWMF-Registernummer 020/013) werden für Patienten mit Pneumonien ohne Verdacht auf Infektion mit multiresistenten Erregern Cephalosporine der Gruppe 3a, Aminopenicilline/β-Laktamaseinhibitoren, Ertapenem oder pneumokokkenwirksame Fluorochinolone als Mittel der ersten Wahl empfohlen. Zur dritten Generation der Cephalosporine gehören beispielsweise Ceftriaxon und Cefotaxim. Diese Verbindungen besitzen eine relativ geringe Aktivität gegenüber Staphylococceninfektionen und werden daher zu deren Behandlung nicht empfohlen (Dalhoff et al., 2012). Ceftarolinfosamil, als Cephalosporin der „fünften“ Generation eingruppiert (<http://www.paul-ehrlich-gesellschaft.de/aktuelles/538>), wird namentlich in der bis 2016 gültigen Leitlinie nicht erwähnt.

Ambulant erworbene Methicillin-resistente-Staphylococcus(MRSA)-Pneumonien sind in Deutschland selten. Bei Patienten, die mit Pneumonien stationär aufgenommen werden, können daher Methicillin-empfindliche Erreger (MSSA) vermutet werden. Für Infektionen mit MSSA werden durch die Leitlinienautoren Penicillinase-feste β-Laktamantibiotika, Makrolide, Clindamycin und Fluorochinolone empfohlen. Für MRSA-resistente Stämme werden Vancomycin, Teicoplanin und Linezolid als „100 Prozent empfindliche“ Therapieoptionen genannt (Dalhoff et al., 2012).

Für die Behandlung von durch Staphylococcus verursachte *Haut- und Schleimhautinfektionen* liegt eine S2k-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft vor mit Gültigkeit bis zum März 2016 (Schöfer et al., 2011). Auch hier werden bei den Therapieempfehlungen MSSA- und MRSA-verursachte Infektionen unterschieden. Von den MSSA sind bis zu 80 Prozent resistent gegen Penicillin, Ampicillin, Amoxicillin, Mezlocillin und Piperacillin. Bei den MRSA sind in den letzten Jahren vermehrt Erreger mit ausgeprägter Mehrfachresistenz zu beobachten. Gegen MSSA-Infektionen nennen die Autoren Amoxicillin/Clavulansäure-Kombinationspräparate, Flucloxacillin, Makrolide und Clindamycin als Mittel der Wahl. Bei MRSA-Infektionen werden in Absprache mit einem Infektiologen

u.a. Fosfomycin, Daptomycin, Linezolid oder auch Vancomycin als Therapieoptionen für eine Monotherapie empfohlen (Schöfer et al., 2011).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ceftarolinfosamil wird nur an Krankenhausversorgende Apotheken ausgeliefert. Da das Mittel vor allem im stationären Bereich eingesetzt wird, wurde der Wirkstoff vom Gemeinsamen Bundesausschuss wegen ökonomischer Geringfügigkeit gemäß Sozialgesetzbuch V, § 35a, Abs. 1a von der frühen Nutzenbewertung unbefristet freigestellt (G-BA, 2012b). Für Ceftarolin wurde daher keine Stellungnahme zum Zusatznutzen durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erarbeitet.

Kosten

Ceftarolinfosamil wird nur an Krankenhausversorgende Apotheken ausgeliefert.

11.7 Crizotinib

Handelsname: Xalkori®
Indikation: Lungenkarzinom
ATC-Code: L01XE16
Darreichungsform: Hartkapsel

Hersteller: Pfizer
Markteinführung: November 2012
DDD: 0,5 g

Bewertung: siehe Seite 53

Wirkstoff und Pharmakologie

Crizotinib ist ein oral einzunehmender Tyrosinkinaseinhibitor der Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK). Es handelt sich um ein neuartiges Wirkprinzip. Die ALK gehört zu den Rezeptortyrosinkinasen, deren Aktivierung unter Beteiligung komplexer Signaltransduktionswege eine unkontrollierte Zellproliferation fördert. Mutationen des ALK-Gens mit Überexpression von ALK kommen bei etwa vier Prozent aller Patienten mit nicht-kleinzeligem Lungenkarzinom vor. Crizotinib bindet kompetitiv in der ATP-Bindungstasche des ALK-Enzyms und blockiert dadurch dessen Aktivität. Neben der ALK hemmt Crizotinib die c-Met/HGFR-, ROS- und RON-Kinasen (Pfizer, 2014b; EMA, 2014c).

Zulassung und Präparat

Am 23. Oktober 2012 erteilte die Europäische Kommission die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Xalkori® in der gesamten Europäischen Union, seit Mitte November 2012 ist es auf dem deutschen Markt verfügbar. Crizotinib hat aufgrund der hohen Ansprechraten in den Phase-I-Studien eine beschleunigte, aber auch bedingte Zulassung (*Conditional Marketing Authorization*) erhalten. Der pharmazeutische Unternehmer Pfizer ist gefordert, die Daten der noch laufenden Phase-III-Studien nachzureichen (EMA, 2014c). Xalkori® ist zugelassen für die Zweitlinien-Therapie von Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Voraussetzung für seine Anwendung ist ein molekularpathologischer Test, mit dem das Vorliegen einer ALK-Mutation nachgewiesen wird.

Informationen zum Indikationsgebiet

Lungenkrebs (Bronchialkarzinom) gehört zu den häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland. Durch seine ungünstige Prognose ist er der häufigste letale Tumor in Deutschland. Männer sind etwa 2,5mal häufiger als Frauen betroffen, allerdings ist seit Ende der 1980er Jahre durch die veränderten Rauchgewohnheiten bei Männern ein rückläufiger Trend und bei Frauen eine Zunahme der Inzidenz zu beobachten. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei knapp 70 Jahren. 80-85 Prozent der Lungenkrebspatienten haben ein nicht-kleinzeliges Bronchialkarzinom (NSCLC).

In den letzten Jahren wurden beim NSCLC genetisch unterschiedliche Subtypen mit onkogenen Mutationen identifiziert. Neben aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) mit einer Inzidenz von 10-15 Prozent (häufiger bei lebenslangen Nichtrauchern) findet man bei ca. vier Prozent aller Patienten mit NSCLC in den Tumorzellen eine Mutation des ALK-Gens (DGHO, 2015; Peters et al., 2012). Durch Chromosomenbrüche im ALK-Gen und im nahegelegenen EML4-Gen kommt es durch Gentranslokation bzw. -inversion zur Entstehung des EML4-ALK-

Gens, was zu einer Überexpression von ALK führt, die im normalen Lungengewebe nicht aktiv ist. Folge ist eine gesteigerte Tumorzellproliferation.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Der bedingten Zulassung von Crizotinib liegen die vorläufigen Ergebnisse dreier noch nicht abgeschlossener Studien zugrunde. In der für die Zulassung relevanten Phase-I-Studie an ALK-positiven, rezidivierten und vorbehandelten Patienten lag die Ansprechrate bei 60 Prozent, das progressionsfreie Überleben betrug 9,2 Monate. Diese im Vergleich zur Zweitlinienbehandlung mit konventioneller Chemotherapie hohe Ansprechrate wurde in einer weiteren einarmigen Phase-II-Studie bestätigt und führte zur beschleunigten, bedingten Zulassung bei der FDA im August 2011 (EMA, 2014c).

In die offene, kontrollierte, randomisierte Phase-III-Studie PROFILE 1007 wurden 318 Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC nach Vorbehandlung mit einer Platin-haltigen Chemotherapie eingeschlossen. Sie erhielten entweder zweimal täglich 250 mg Crizotinib oder eine Zweitlinien-Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel. Primärer Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben, welches im Crizotinib-Arm bei 7,7 Monaten und im Chemotherapie-Arm bei drei Monaten lag. Das objektive Ansprechen auf Crizotinib betrug 65,3 Prozent vs. 19,5 Prozent auf die Chemotherapie. Das Gesamtüberleben war in beiden Armen vergleichbar hoch, da nach einer Interimsanalyse ein *Crossover* möglich war und die meisten Patienten aus der Chemotherapie-Gruppe im Rezidiv Crizotinib erhielten (Shaw et al., 2012). Als häufigste unerwünschte Nebenwirkungen traten unter Crizotinib erhöhte Transaminasen, Sehstörungen, Diarrhoe, Obstipation und Neutropenie auf.

Leitlinienempfehlungen

Die Behandlung nicht-kleinzzelliger Bronchialkarzinome erfolgt stadienabhängig unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Symptomatik, Komorbiditäten, Vorbehandlung und Patientenpräferenz. Bei lokaler Begrenzung des Tumors ist die Operation das Mittel der Wahl mit kurativem Anspruch. Weil die Erkrankung häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium festgestellt wird, ist eine vollständige Operation allerdings nur bei weniger als einem Drittel der Patienten durchführbar. 35-40 Prozent der Patienten mit NSCLC werden im metastasierenden Stadium IV diagnostiziert, hier gilt die Krankheit als unheilbar und die Therapie ist palliativ. Sie richtet sich nach den Beschwerden und nach dem Ansprechen auf die jeweiligen Maßnahmen. Häufig kommen sowohl Bestrahlung als auch systemische medikamentöse Therapie zum Einsatz. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit einer Standard-Chemotherapie liegt bei unter einem Jahr.

Die derzeit gültige Fassung der Leitlinie der DGHO von Oktober 2012 empfiehlt bei allen Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom unabhängig vom Raucherstatus die Erhebung des EGFR-Mutationsstatus und des ALK-Translokationsstatus als Grundlage für die Therapiestrategie. Während für Patienten mit unmutiertem EGF-Rezeptor initial eine platinhaltige Kombinationschemotherapie Standard ist, werden bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen die Tyrosinkinaseinhibitoren Gefitinib (Iressa®) oder Erlotinib (Tarceva®) in der Erstlinien-Therapie eingesetzt. Im Algorithmus für die palliative medikamentöse Erstlinien-Therapie findet sich auch Crizotinib als mögliche

Behandlungsmaßnahme bei ALK-Translokation. In der Zweitlinien-Therapie wird bei unmutiertem EGFR in der Regel eine Monochemotherapie, z.B. mit Docetaxel oder Pemetrexed, durchgeführt, bei mit Tyrosinkinaseinhibitoren vorbehandelten Patienten mit EGF-Mutation eine Platin-basierte Chemotherapie.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der G-BA legt der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens lediglich die Ergebnisse einer Interimsanalyse mit Datenschnitt vom 30.03.2012 der noch laufenden PROFILE 1007-Studie zugrunde und schätzt das Verzerrungspotential als hoch ein, vor allem, weil das Studiendesign unverblindet und ein hoher Anteil an Patienten im Studienverlauf aus der Kontrollgruppe in die Crizotinib-Behandlungsgruppe gewechselt ist. Für Patienten mit vorbehandeltem, fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist, sieht er einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität und Krankheitssymptomatik. Für Patienten ohne Indikation für eine Chemotherapie ist aufgrund fehlender Daten ein **Zusatznutzen nicht belegt**. Der Beschluss des G-BA ist auf zwei Jahre befristet, da Crizotinib von der EMA unter Auflagen zugelassen wurde und vom pharmazeutischen Unternehmer die Vorlage weiterer Daten aus den zum Zeitpunkt der Zulassung noch laufenden Studien sowie ein Sicherheitsreview zu hepatischen Störungen gefordert werden.

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Crizotinib	2 x täglich 250 mg	360	73.053,24 €
Vergleichstherapie			
Docetaxel	In Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage 1 x 75 mg/m ² pro Zyklus	17	23.170,49 €
Pemetrexed	In Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage Tag 1: 1 x 500mg/m ²	17	78.545,44 €

Dosis-Berechnung mit einer Körperoberfläche (KOF) von 1,73 m²

Tabelle 32: Jahrestherapiekosten von Crizotinib und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

11.8 Dapagliflozin

Handelsname: Forxiga®
Indikation: Diabetes mellitus Typ 2
ATC-Code: A10BX09
Darreichungsform: Filmtablette

Hersteller: AstraZeneca
Markteinführung: Dezember 2012
DDD: 10 mg

Bewertung: siehe Seite 57

Wirkstoff und Pharmakologie

Dapagliflozin ist der erste selektive Hemmstoff des Natrium-Glukose-Cotransporter-Typ 2 (*sodium-glucose-co-transporter type 2, SGLT2*). Der transmembranäre SLGT2 ist ein für Glukose niedrig affiner Transporter mit hoher Transportkapazität, der in den Membranen des proximalen Nierentubulus lokalisiert und für etwa 90 Prozent der aus dem Primärharn rückresorbierten Glukose verantwortlich ist. Der vor allem im Dünndarm lokalisierte SLGT1 wird erst in über 1000-fach höherer Dosierung gehemmt (Fricke et al., 2013). Strukturell handelt es sich bei Dapagliflozin um ein C-Glucosid, das nicht durch enterale β -Glukosidasen abgebaut wird. Die selektive Hemmung des renalen SLGT2 führt zu einer Verringerung der Glukosemenge, die aus dem Primärharn wieder in den Blutkreislauf aufgenommen wird. Dapagliflozin entfaltet seine blutzuckersenkende Wirkung unabhängig vom Insulinstoffwechsel und besitzt daher auch kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. Seine Wirkung ist aber abhängig von der Nierenfunktion, d.h. bei nachlassender Nierenfunktion nimmt auch die blutzuckersenkende Wirkung von Dapagliflozin ab (EMA, 2012c). Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz wird deshalb die Anwendung nicht empfohlen. Als unerwünschte Wirkungen werden aufgrund der mit dem Wirkeffekt von Dapagliflozin einhergehenden Glukosurie am häufigsten Harnwegsinfektionen, Infektionen des Genitaltrakts, eine erhöhte Urinausscheidung und Beschwerden bei der Harnentleerung beobachtet. In seltenen Fällen wurde im Zusammenhang mit der Einnahme über Blasenkarzinome bzw. Krebserkrankungen an Brust und Prostata sowie über schwerwiegende Leberfunktionsstörungen berichtet (EMA, 2012c).

Zulassung und Präparat

Dapagliflozin (Forxiga®) ist zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Es kann als alleiniges orales Antidiabetikum angewendet werden, wenn nur mit Diät und Bewegung der Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert und Metformin als Standardmedikament wegen Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen nicht eingesetzt werden kann. Dapagliflozin kann auch mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (einschließlich Insulin) kombiniert werden, wenn diese allein den Blutzucker nicht ausreichend senken konnten. Forxiga® wird in Einzeldosen von 5 und 10 mg Dapagliflozin angeboten. Die empfohlene Tagesdosierung von Dapagliflozin liegt bei einmal täglich 10 mg. Bei Patienten mit einer schweren Funktionsstörung der Leber soll die Dosis auf 5 mg täglich reduziert werden (AstraZeneca, 2014b).

Neben dem Monotherapeutikum Forxiga® steht für die Therapie von erwachsenen Typ-2-Diabetikern mittlerweile auch eine Fixkombination bestehend aus Dapagliflozin und Metformin (Xigduo®) in verschiedener Dosierung zur Verfügung. Das Mittel ist für die antidiabetische Therapie bei Patienten zugelassen, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Außerdem kann es in Kombination mit anderen

blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin gegeben werden, wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird, sowie bei Patienten die bereits mit einer Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden (AstraZeneca, 2014b).

Informationen zum Indikationsgebiet

Von den Diabetikern in Deutschland haben etwa fünf bis zehn Prozent Typ-1-Diabetes, 90 Prozent leiden an Typ-2-Diabetes. Daneben gibt es noch einige seltene Diabetesformen, die zahlenmäßig nicht ins Gewicht fallen, bei der Diagnostik aber berücksichtigt werden müssen.

Bezüglich der Erkrankungshäufigkeit von Typ-2-Diabetes in Deutschland gibt es keine eindeutigen Aussagen (Hauner, 2013). Verschiedene Institutionen und Forschungsunternehmen kommen aufgrund unterschiedlicher Diagnosekriterien und Erfassungsmethoden zu abweichenden Zahlen. Eine repräsentative Studie aus dem Jahr 2012 kommt nach Befragung von 8.000 Teilnehmern im Alter zwischen 18 und 79 Jahren zu dem Ergebnis, dass bei 7,2 Prozent ein Arzt einen Diabetes mellitus diagnostiziert hatte bzw. diese Personen in den letzten sieben Tagen Antidiabetika eingenommen hatten. Vergleicht man diese Angaben mit den Ergebnissen des Bundesgesundheitssurveys aus dem Jahr 1998, ergibt sich für die Zwischenzeit eine absolute Steigerung der Prävalenz um zwei Prozentpunkte (Kurth, 2012). Lediglich ein Drittel lässt sich durch die steigende Alterung der Gesellschaft und der damit einhergehenden Zunahme der Erkrankungshäufigkeit erklären (Hauner, 2013). Im Alter zwischen 40 und 59 Jahren liegt die Prävalenz zwischen vier und zehn Prozent, bei den Menschen im Alter von 60 Jahren und darüber sind es zwischen 18 und 28 Prozent (Hauner, 2013). Neben den durch Diagnosen verifizierten Typ-2-Diabetes-Erkrankungen muss in Deutschland verschiedenen Untersuchungen zufolge zusätzlich noch von einer Dunkelziffer von ein bis zwei Prozent nicht-diagnostizierter Patientenfälle ausgegangen werden (Hauner, 2013).

Jährlich liegt die Neuerkrankungsrate bei 55- bis 74-jährigen Männern bei ca. zwei Prozent pro Jahr, bei gleichaltrigen Frauen bei etwas höher als ein Prozent. Dies entspricht in etwa 270.000 Neuerkrankungen pro Jahr in der älteren deutschen Bevölkerung (Hauner, 2013; Rathmann, 2009).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Dapagliflozin führt in Placebo-kontrollierten Studien zu einer mäßigen Senkung des HbA1c-Wertes von 0,55 bis 0,8 Prozent und zeigt in direkt vergleichenden Studien hierin eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid, in Deutschland außer Handel, (Vitaplana, 2015; Kleefstra et al., 2013) und Metformin. Darüber hinaus liegen placebokontrollierte Untersuchungen mit Dapagliflozin als *Add-on*-Medikation zu Metformin, Sulfonylharnstoffen, Pioglitazon, Sitagliptin und Insulin vor. Die kombinierte Anwendung zeigte konsistent eine Verbesserung der HbA1c-Werte im Vergleich zur Therapie mit einem Antidiabetikum allein (Scheen, 2015). Die bisher vorliegenden Studien zu Dapagliflozin zeigen aber weder für den Einsatz als Monotherapeutikum noch in der Kombinationsbehandlung mit anderen antidiabetischen Wirkstoffen eine Auswirkung auf Folgeerkrankungen des Diabetes oder Mortalität. Auf diese Endpunkte hatte der pharmazeutische Hersteller die Bemühungen zum Nachweis eines Zusatznutzens auch nicht ausgerichtet. AstraZeneca

führt als Vorteile für Dapagliflozin vielmehr ein geringeres Risiko für Hypoglykämien sowie Gewichtsverlust und Blutdrucksenkung an. Diese Behauptungen werden aber nicht durch geeignete Studien unterstützt: Entweder wird in den verfügbaren Studien nicht das Patientenkollektiv getestet, für das eine Zulassung besteht, oder Dapagliflozin wird nicht gegen die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie verglichen (IQWiG, 2013c; G-BA, 2013e). Systematische Übersichten der vorhandenen Untersuchungen kommen auch aktuell noch zu dem Ergebnis, dass das Mittel gegenüber den zur Verfügung stehenden Antidiabetika keinen therapeutischen Vorteil aufweist, wohl aber gegenüber diesen mit deutlich höheren Kosten aufwartet (Escudero-Vitapiana et al., 2015), und dass wichtige Informationen zu den therapeutischen Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System noch fehlen (Scheen, 2015).

Gegenüber einem Scheinmedikament, dem Standardtherapeutikum Metformin oder einem Vertreter der DPP-4-Inhibitoren sinkt das Körpergewicht unter Dapagliflozin zwischen einem und 2,5 Kilogramm (Kleefstra et al., 2013; Goring et al., 2014). Gegenüber Sulfonylharnstoffen sind es zwischen zwei und 4,5 Kilogramm (Matthei et al., 2015; Del Prato et al., 2015). Die therapeutische Relevanz dieses Gewichtsverlustes ist aber nicht anhand patientenrelevanter Endpunkte wie Morbiditätssenkung oder Lebensqualitätserhöhung belegt. Unter Dapagliflozin werden vermehrt urogenitale Infektionen wie Harnwegsinfektionen, Vulvovaginitis und Balanitis beobachtet, die bei einem bis zehn von 100 Behandelten auftreten. Als potentielle Unverträglichkeiten in der Langzeitbehandlung müssen Auswirkungen auf die Nieren- und Leberfunktion, auf den Knochenstoffwechsel und auf verschiedene Krebserkrankungen (Blase, Prostata und Brust) weiter unter Beobachtung bleiben (DTBn, 2014).

Leitlinienempfehlungen

Die aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie wurde unter Beteiligung verschiedener Fachgesellschaften und mit Berücksichtigung der Kriterien einer Evidenz-basierten Medizin erarbeitet. Beteiligt waren unter anderem die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKDÄ), die Deutsche Diabetes Gesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (NVL Diabetes, 2013). Auf Grundlage der vorhandenen Evidenz wird Metformin von allen Beteiligten als Mittel der ersten Wahl bei der antidiabetischen Therapie bewertet, wenn Diät und Bewegung keine ausreichenden blutzuckersenkenden Effekte zeigen. Bei den Sulfonylharnstoffen wird insbesondere für Glibenclamid und Gliclazid eine Wirksamkeit auf mikrovaskuläre Ereignisse als nachgewiesen angesehen. Bei den oralen Antidiabetika werden sie aufgrund der vorhandenen Nutzenbelege als Mittel der zweiten Wahl empfohlen, falls Metformin nicht gegeben werden kann. Bezuglich einer Kombinationstherapie oraler Antidiabetika gehen die Meinungen der Fachgesellschaften auseinander. Für die Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoff finden sich Hinweise auf eine möglicherweise erhöhte kardiovaskuläre Mortalität. AKDÄ und DEGAM empfehlen zur Kombinationsbehandlung daher in erster Linie die gemeinsame Verabreichung von Metformin und Insulin, während die diabetischen Fachgesellschaften eine individuelle Entscheidung aufgrund von Patientenpräferenzen und Therapiezielen bevorzugen. So werden SLGT2-Inhibitoren beispielsweise als empfehlenswerte Kombinationspartner zusätzlich zu Metformin bei Patienten mit erheblichen Gewichtsproblemen, Neigung zu Hypoglykämien und Komorbiditäten dargestellt. In diesen Fällen wird von den beurteilenden Fachgesellschaften der Einsatz von z. B. Sulfonylharnstoffen eher negativ bewertet.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dapagliflozin wurde im Jahr 2013 bzgl. seines Zusatznutzens in der antidiabetischen Therapie bewertet. Für die Monotherapie, wenn eine Behandlung mit Metformin nicht möglich ist, wird als zweckmäßige Vergleichstherapie ein Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) herangezogen. Die (fixe) Kombination aus Dapagliflozin und Metformin bzw. Dapagliflozin und Sulfonylharnstoff sollte gegenüber einer Kombination aus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin einen zusätzlichen Nutzen besitzen. Die Kombination aus Dapagliflozin und Insulin oder einem insulinhaltigen Therapieregime sollte gegenüber Insulin alleine oder einer Kombination aus Metformin und Insulin einen therapeutischen Vorteil aufzeigen. Da der pU keine geeigneten Daten zur Beurteilung der Vor- und Nachteile von Dapagliflozin vorlegen konnte, wurde durch das IQWiG für keines der genannten Anwendungsbereiche ein Zusatznutzen festgestellt (IQWiG, 2013c). Dieser Ansicht folgte der Gemeinsame Bundesausschuss in seiner Beschlussfassung vom 6. Juni 2013 und stellte fest, dass **weder** für die Monotherapie mit Dapagliflozin **noch** für die Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin, mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin ein **Zusatznutzen belegt** ist (G-BA, 2013e). Der G-BA akzeptiert das Abweichen von der vorgeschlagenen Vergleichstherapie durch den pU nicht und nennt als Begründung, dass das mögliche Auftreten von Effekten wie eine Gewichtszunahme oder Hypoglykämien nicht dazu führt, dass eine Sulfonylharnstofftherapie kontraindiziert ist und als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht mehr infrage kommt (G-BA, 2013e). All diese Feststellungen gelten auch für die Fixkombination aus Dapagliflozin und Metformin (Xigduo®, G-BA, 2014b).

Zeitweilig setzte der pU im Anschluss an die behördliche Stellungnahme die Produkte außer Vertrieb. Erst nach einer Einigung in den Preisverhandlungen waren die Mittel wieder im deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar.

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Dapagliflozin	1 x täglich 10 mg	360	424,80 €
Vergleichstherapie			
Glibenclamid	2 x täglich 3,5 mg	360	59,72 €
Glimepirid	1 x täglich 2 mg	360	52,62 €

Tabelle 33: Jahrestherapiekosten (Monotherapie) von Dapagliflozin und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

11.9 Decitabin

Handelsname: Dacogen®	Hersteller: Janssen Cilag
Indikation: Akute myeloische Leukämie	Markteinführung: November 2012
ATC-Code: L01BC08	DDD: 6,43 mg
Darreichungsform: Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	

Bewertung: siehe Seite 61

Wirkstoff und Pharmakologie

Decitabin ist ein Cytidin-Desoxynucleosid-Analogon mit einem dualen Wirkungsmechanismus. Nach intrazellulärer Umwandlung zum Triphosphat wird es als Antimetabolit in die DNA eingebaut und stört als klassisches Zytostatikum die Zellproliferation. Zudem hemmt es die DNA-Methyltransferase, ein Enzym, welches die Promoterregion von Tumorsuppressorgenen methyliert und das Ablesen dieser Gene hemmt. Der biochemische Prozess der DNA-Methylierung spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation der Gentranskription. Bei einer Hypermethylierung als epigenetische Mutation ist die Transkription von Tumorsuppressorgenen reduziert und somit das Risiko für maligne Neoplasien erhöht. Decitabin führt zu einer Hypomethylierung neugebildeter DNA, wodurch die Tumorsuppressorgene reaktiviert werden und ihre Funktion für die Kontrolle von Proliferation, Differenzierung und Apoptose von Knochenmarkzellen wiederhergestellt wird (Janssen Cilag, 2014a; EMA, 2012). Decitabin ist chemisch verwandt mit Azacitidin (Vidaza®), das im Dezember 2008 zugelassen wurde zur Behandlung von Patienten mit bestimmten Formen des Myelodysplastischen Syndroms (MDS), der AML bis 30 Prozent Blasten und der chronischen myelomonozytären Leukämie.

Zulassung und Präparat

Dacogen® wurde im September 2012 von der europäischen Arzneimittel-Agentur EMA zugelassen und ist seit November 2012 auf dem deutschen Markt. Es ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter *de novo* oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der WHO, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt. Da die AML als seltene Erkrankung gilt, wurde Decitabin 2006 von der EMA als *Orphan Drug* ausgewiesen. Der Wirkstoff wird in vierwöchigen Zyklen in einer Tagesdosis von 20 mg/m^2 Körperoberfläche an fünf aufeinander folgenden Tagen als einstündige Infusion intravenös verabreicht (Janssen Cilag, 2014a; EMA, 2012d).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die akute myeloische Leukämie (AML) kann in jedem Lebensalter auftreten. Die Inzidenz beträgt ca. 3,7 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr, steigt aber mit dem Alter auf mehr als 100 Fälle pro 100.000 Einwohner bei über 70-Jährigen an (RKI & ZfKD, 2013c).

Eine AML führt zu einer teils massiven Vermehrung unreifer Vorläuferzellen der Myelopoiese im Knochenmark und in der Mehrzahl der Fälle auch im Blut. Die normale Hämatopoiese wird verdrängt, und es entsteht ein Mangel an Erythrozyten, Thrombozyten und funktionsfähigen Granulozyten. Bei den meisten Patienten tritt die Erkrankung ohne eine erkennbare Ursache auf (*de novo*-AML). Die

wesentlich seltener sekundäre AML kann sich aus einem früheren myelodysplastischen Syndrom entwickeln oder infolge Chemotherapie, Bestrahlung oder einer Exposition mit Benzol entstehen.

Die Symptome sind vorwiegend auf die Knochenmarkinsuffizienz zurückzuführen und treten aufgrund des raschen Verlaufs erst kurz vor der Diagnosestellung auf. Bei ungefähr der Hälfte der Betroffenen ist *Fatigue* das Leitsymptom, andere Symptome sind z.B. Blässe, Nachtschweiß, Blutungen, Fieber, unterschiedliche Infektionen, Stomatitis und Mundsoor. Die AML ist klinisch und biologisch heterogen. Die WHO-Klassifikation hat die vorher gebräuchliche *French-American-British* (FAB) – Einteilung abgelöst und unterscheidet zahlreiche Subtypen anhand von Morphologie, Immunphänotyp und klinischen Merkmalen sowie zytogenetischen und molekularen Anomalien.

Die Behandlung sowohl einer *de novo* als auch einer sekundären AML ist üblicherweise in zwei Phasen aufgeteilt. Zunächst wird eine intensive Induktions-Chemotherapie mit dem Ziel der Remission durchgeführt, anschließend erfolgt eine Postremissionstherapie. Bei Patienten unter 60 Jahren liegen die Raten kompletter Remissionen inzwischen bei über 70 Prozent, die Rate anhaltender Remissionen nach fünf Jahren über 30 Prozent (DGHO, 2013b). Die Prognose für ältere Patienten, bei denen häufiger eine Chemotherapie-Resistenz und zudem eine erhöhte Therapie-assoziierte Mortalität unter der intensiven zytostatischen Therapie auftritt, ist weitaus schlechter.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassungsstudie ist eine offen randomisierte Phase-III-Studie an 485 Patienten ≥ 65 Jahre mit neu diagnostizierter *de novo* oder sekundärer AML, die eine Zytogenetik mit schlechtem oder mittelmäßigem Risikoprofil aufwiesen. 242 Patienten erhielten Decitabin ($20\text{mg}/\text{m}^2$ täglich als einstündige i.v.-Infusion an fünf Tagen alle vier Wochen), die 243 Patienten der Vergleichsgruppe bekamen überwiegend niedrig dosiertes Cytarabin ($20\text{mg}/\text{m}^2$ täglich subkutan an zehn Tagen alle vier Wochen), knapp zwölf Prozent alleinige supportive Maßnahmen. Zum primären Erhebungszeitpunkt konnte mit Decitabin eine statistisch nicht signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit um 2,7 Monate beobachtet werden, die zum ungeplanten Analysezeitpunkt ein Jahr später Signifikanz erreichte. Den sekundären Endpunkt einer kompletten Remission erreichten 17,8 Prozent der Patienten mit Decitabin vs. 7,8 Prozent der Vergleichsgruppe, das progressionsfreie Überleben war mit 3,7 Monaten vs. 2,1 Monaten unter Decitabin länger (Kantarjian et al., 2012). In einer ersten einarmigen Phase-II-Studie mit Decitabin als Initialtherapie an 55 Patienten ≥ 60 Jahre mit AML erreichte fast ein Viertel eine komplette Remission, die durchschnittlich 18,2 Monate anhielt. Das Gesamtüberleben lag bei 7,6 Monaten. Als sehr häufige Nebenwirkungen traten vor allem Myelosuppression und damit verbunden Thrombozytopenie, Neutropenie mit und ohne Fieber und Anämie sowie Pneumonie auf. Das Sicherheitsprofil von Decitabin ähnelt dem von niedrig dosiertem Cytarabin, allerdings traten Infektionen und Neutropenie unter dem neueren Wirkstoff häufiger auf (EMA, 2012d).

Aktuelle Untersuchungen geben Hinweise auf eine mögliche Unterlegenheit des neuen Wirkstoffes gegenüber Azacitidin bzw. niedrig dosiertem Cytarabin. Xie et al. (2015) untersuchten in ihrer Metaanalyse Wirksamkeit, Sicherheit und Überlebensvorteil von Decitabin im Vergleich zu Azacitidin zur Behandlung des Myelodysplastischen Syndroms. Die gepoolten Schätzungen ergaben eine höhere Signifikanz für Azacitidin im Vergleich zu Decitabin hinsichtlich partieller Remission, hämatologischer Verbesserung und der allgemeinen Ansprechraten. Aus diesem Grund empfehlen die Autoren

Azacitidin als *First-Line-Agent* insbesondere bei älteren Patienten oder solchen mit einem erhöhten Risiko. Eine weitere Untersuchung konnte ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen niedrig dosiertem Cytarabin und Decitabin feststellen. Auch hier traten in beiden Behandlungsgruppen schwerwiegende Ereignisse wie Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Infektionen (Lungenentzündung) und Magen-Darm-Störungen auf (Prescrire, 2014a).

Leitlinienempfehlungen

Wie bei jüngeren Patienten, wird auch bei Patienten über 60 Jahre die Standard-Induktionstherapie, bestehend aus der dreitägigen Gabe eines Anthrazyklins, z.B. Daunorubicin, und der siebentägigen kontinuierlichen Infusion von Cytarabin (3+7-Schema) durchgeführt. Bei Nicht-Erreichen des Ziels einer kompletten Remission mit weniger als fünf Prozent Blasen im Knochenmark kann sich ein zweiter Zyklus anschließen. Auch die Konsolidierungstherapie erfolgt wie bei Jüngeren mit hochdosiertem Cytarabin, unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und insbesondere der ZNS-Toxizität des Zytostatikums jedoch oft mit geringeren Dosierungen und weniger Zyklen. Für geeignete Patienten ist alternativ ebenso die dosisreduzierte allogene Stammzelltransplantation eine Option. Bei nicht-intensiv behandelbaren älteren Patienten mit niedrigproliferierender AML mit bis zu 30 Prozent Knochenmarkblasten gilt die ambulant durchführbare Therapie mit dem hypomethylierenden Antimetaboliten 5-Azacitidin ($75\text{mg}/\text{m}^2$ s.c. einmal täglich über sieben Tage alle vier Wochen) als momentaner Standard. Patienten, für die weder eine intensive Induktionstherapie noch eine hypomethylierende Therapie infrage kommt, wird niedrigdosiertes Cytarabin ($10\text{mg}/\text{m}^2$ s.c. zweimal täglich über zehn Tage alle vier Wochen) empfohlen.

Für nicht-intensiv behandelbare Patienten mit mehr als 30 Prozent Knochenmarkblasten und zytogenetischen Hochrisiko-Veränderungen existiert keine Standard-Therapie (Krug et al., 2011).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Für Decitabin als *Orphan-Arzneimittel* gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Trotz der Schwere der Erkrankung AML und der mangelnden Therapieoptionen für ältere Patienten konstatiert der G-BA nur einen **geringen Zusatznutzen** für Decitabin. Dieser ergibt sich aus der Verlängerung der medianen Überlebensdauer um 2,7 Monate gegenüber der Vergleichsgruppe in der Zulassungsstudie, was vor dem Hintergrund der Aggressivität und des Schweregrades der Erkrankung als moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gesehen wird. Unsicherheiten in der statistischen Analyse, die fragliche Übertragbarkeit der Studiendaten auf die deutsche Versorgungssituation sowie fehlende valide Aussagen bezüglich Morbidität und Lebensqualität verhindern die Einstufung als beträchtlichen Zusatznutzen (G-BA, 2013f).

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Decitabin	In Zyklen: 1 Zyklus = 5 Tage 1 x täglich 20 mg/m ² pro Zyklus. Insgesamt 12 Zyklen.	60	89.899,20 €
Vergleichstherapie			
Azacitidin	In Zyklen: 1 Zyklus = 7 Tage 1 x täglich 75 mg/m ² pro Zyklus. Insgesamt 12 Zyklen.	84	78.309,84 €

Dosis-Berechnung mit einer Körperoberfläche (KOF) von 1,73 m²

Tabelle 34: Jahrestherapiekosten von Decitabin und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

11.10 Ivacaftor

Handelsname: Kalydeco®
Indikation: Zystische Fibrose (Mukoviszidose)
ATC-Code: R07AX02
Darreichungsform: Filmtablette

Hersteller: Vertex
Markteinführung: August 2012
DDD: 0,3 g

Bewertung: siehe Seite 65

Wirkstoff und Pharmakologie

Ivacaftor ist der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffgruppe und wirkt als Potenziator des *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulators* (CFTR). CFTR ist ein integrales Protein in den Membranen sekretorischer Epithelzellen, das zu den cAMP-regulierten Ionenkanälen gehört. CFTR-Kanäle werden vor allem in Lunge, Nieren, Schweißdrüsen und in der Bauchspeicheldrüse exprimiert. Funktionelle Einschränkungen des Kanals führen zu veränderten Ionenströmen, insbesondere der Chloridausstrom bzw. der Chlorid-Bikarbonat-Cotransport aus der Epithelzelle ist beeinträchtigt. Strukturelle Veränderungen im CFTR-Protein treten in Folge von Genmutationen auf. Für das CFTR-Gen sind bereits vielfältige Genmutationen bekannt, von denen aber nur wenigen eine funktionelle Bedeutung zugeordnet werden kann. Man unterscheidet insgesamt sechs verschiedene Mutationsklassen. CFTR-Gen-Mutationen von Klasse I bis III werden als schwere Veränderungen angesehen, bei denen die Funktion des CFTR-Kanals nahezu vollständig gehemmt ist. Bei an Mukoviszidose Erkrankten aus der nordamerikanischen oder nordeuropäischen Bevölkerung treten bei etwa 70 von 100 Klasse II-Mutationen auf (Fricke & Schwabe, 2013). Hierbei wird das Protein zwar gebildet, besitzt aber eine fehlerhafte Tertiärstruktur. Es wird nicht zur Zellmembran transportiert und stattdessen direkt im endoplasmatischen Retikulum abgebaut. Bei einer deutlich geringeren Anzahl, nämlich bei vier bis fünf von 100 Erkrankten, spielen Klasse III-Mutationen eine Rolle, bei denen das fertige Protein zwar in die Membran eingebaut wird, aber nicht durch cAMP oder ATP aktiviert werden kann (App, 2013). Dadurch wird die Regulation der Wasser und Elektrolytströme intra- und extrazellulär behindert. Geringe extrazelluläre Chlorid und Bikarbonat-Konzentrationen führen in der Lunge über Dehydratation und Veränderung der Löslichkeit luminaler Mucine im Extrazellularraum zu zähflüssigem Bronchialsekret und einer Verminderung der mukoziliären Clearance (App, 2013; Fricke & Schwabe, 2013).

Ivacaftor besitzt eine einfache chemische Struktur. Das Molekül besteht aus einem substituierten Phenol, das über eine Amidbrücke mit einer 1,4-Dihydrochinolin-Struktur verbunden ist. Bei Einsatz von Ivacaftor ist die Öffnungswahrscheinlichkeit mutationsbedingt veränderter CFTR-Kanäle erhöht, wodurch sich Elektrolyt- und Wasserströme normalisieren. Der zugrunde liegende Wirkmechanismus ist allerdings noch nicht vollständig geklärt (Vertex, 2015).

Zulassung und Präparat

Ivacaftor ist zugelassen zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose), wenn gleichzeitig Gating-Mutationen der Klasse III im CFTR-Gen vorliegen. Zu diesen zählen G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Das Mittel kann bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von sechs Jahren und bei Erwachsenen eingesetzt werden. Bevor mit einer Behandlung mit Ivacaftor begonnen wird, ist zur Sicherung des sachgerechten Einsatzes der Nachweis mindestens

einer Genmutation mit Hilfe eines validierten Genotypisierungsprogramm erforderlich (Vertex, 2015).

Kalydeco® ist als *Orphan Drug* durch die Europäische Zulassungsbehörde zugelassen (EMA, 2012e). Das Mittel wird zweimal täglich zu je 150 mg oral verabreicht. Die Einnahme mit Nahrung kann die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor erhöhen, daher sollte Kalydeco® zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Bei Patienten mit moderater und schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Reduktion der Tagesmaximaldosis empfohlen. Grapefruitsaft und CYP3A4- sowie CYP3A5-Inhibitoren können Abbau und Ausscheidung von Ivacaftor hemmen, wohingegen Induktoren die Wirksamkeit von Ivacaftor beeinträchtigen können (Vertex, 2015).

Informationen zum Indikationsgebiet

Mukoviszidose gehört zu den autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen. Sie verläuft progredient und betrifft als Multiorganerkrankung alle exokrinen Drüsen. Die Erkrankung wird durch Mutationen am *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulators* (CFTR)-Gen hervorgerufen. Das CFTR-Gen kodiert ein Protein, das als transmembranärer Chloridkanal in Epithelzellen zahlreicher Drüsen und Schleimhäute wie Lunge, Nieren und Pankreas exprimiert wird. Fehlfunktionen des Proteins führen zu den typischen Krankheitszeichen der Mukoviszidose, Kardinalsymptome sind chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, exokrine Pankreasinsuffizienz mit Mangel- und Unterernährung sowie erhöhter Salzverlust über die Schweißdrüsen. Vordergründig und prognosebestimmend sind vor allem die Funktionseinschränkungen in der Lunge (App, 2013).

In Deutschland wird die Inzidenz an Mukoviszidose Erkrankten auf 1: 3.300 geschätzt (Naehrlich et al., 2013), ihre absolute Zahl liegt hierzulande bei etwa 8.500. Der Anteil an Personen mit einer Klasse III-Gating-Mutation des CFTR-Gens liegt bei vier bis fünf Prozent. Man schätzt, dass etwa 170 Personen in Deutschland von dem für Ivacaftor zugelassenen Indikationsgebiet erfasst werden. Davon sind 27 Patienten im Alter von sechs bis elf Jahren (G-BA, 2013). Mukoviszidose geht mit einer deutlich verkürzten Lebensdauer einher. Früher verstarben die Betroffenen häufig schon im Kindesalter. Durch die therapeutischen Fortschritte liegt der Median der Lebenserwartung bei Mukoviszidose-Erkrankten mittlerweile bei knapp 40 Jahren (Naehrlich et al., 2013).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Für Kinder unter sechs Jahren liegen keine Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit vor. Zum Nutzenbeleg von Ivacaftor bei Patienten mit Gating-Mutation G551D wurden drei randomisierte Phase-III- sowie eine offene Extensions-Studie durchgeführt (McKone et al., 2014; Davies et al., 2013; Flume et al., 2012; Ramsey et al., 2011). Die Studienergebnisse lassen sich auf Patienten übertragen, die auf mindestens einem Allel eine G551D-Mutation aufweisen und an einer milden bis moderaten Lungefunktionseinschränkung leiden. Patienten mit schwerer Lungenerkrankung (z.B. FEV1% < 40 Prozent) waren in den kontrollierten Untersuchungen ausgeschlossen. Zu diesem Patientenkollektiv liegt lediglich eine Anwendungsbeobachtung aus den Vereinigten Staaten vor: Danach ergibt sich im Vergleich zur *Baseline* auch bei diesen Patienten eine mittlere Besserung der forcierten Einsekundenkapazität (FEV1%) um 5,5 Prozent und eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 3,3 Kilogramm (Taylor-Cousar et al., 2015). Bei Ramsey et al. wurden 167 Patienten mit Genmutation in

mindestens einem CFTR-Allel und einem Alter von 12 Jahren und älter über 24 bzw. 48 Wochen mit Ivacaftor im randomisierten Vergleich zu Placebo behandelt. Davon wurden 161 Patienten ausgewertet. Die Patienten erhielten – mit Ausnahme von Inhalationen mit hypertoner Kochsalzlösung – die derzeitige Standardtherapie bei Mukoviszidose, bestehend aus Dornase alfa-Inhalationen und Abdeckung mit Antibiotika. Primärer Endpunkt waren Verbesserungen der Lungenfunktion (FEV1%) nach 24 Wochen. Die forcierte Einsekundenkapazität verbesserte sich unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo innerhalb von 24 Wochen um 10,6 Prozentpunkte. Eine statistisch signifikante Verbesserung der Lungenfunktion war auch nach 48 Wochen zu erkennen. Zudem hatten nach 48 Behandlungswochen 67 Prozent der Patienten unter Ivacaftor keine Exazerbation im Vergleich zu 41 Prozent unter Placebo. Diese Verbesserungen schlagen sich in der Beurteilung der Lebensqualität nieder: Nach 48 Behandlungswochen zeigt sich zwischen Placebo und Ivacaftor bei einem validierten Erhebungsinstrument zur Lebensqualität (CFQ-R) eine klinisch relevante Scoredifferenz von 8,6 Punkten zugunsten von Ivacaftor. Die Rate exazerbationsbedingter Krankenhauseinweisungen bzw. der Gebrauch parenteral verabreichter Antibiotika sank dagegen nicht durch die Ivacaftor-Behandlung. Bei Davies et al. waren 52 Mukoviszidose-Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren eingeschlossen. Auch bei diesem Kollektiv verbesserte sich – zusätzlich zur bisherigen Behandlung mit Dornase alfa oder inhalativen Antibiotika – unter Ivacaftor im Vergleich zur Placebo-Behandlung die Lungenfunktion (FEV1%) um 12,5 Prozentpunkte nach 24 Wochen und um 10,0 Prozentpunkte nach 48 Wochen. Auch das Gewicht nahm in der Ivacaftor-Gruppe deutlicher zu als unter Placebo. Eine unbalancierte Verteilung von Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion (FEV1 < 70 Prozent) auf die Behandlungsgruppen weckt Zweifel an der Ergebnissicherheit dieser Studie (Prescrire Int., 2013a). In beiden Studien traten Nebenwirkungen in den Behandlungsgruppen häufig auf, insbesondere Kopfschmerzen, obere Atemwegserkrankungen, Durchfall und Schwindel. Schwere unerwünschte Wirkungen wurden aber unter Placebo häufiger beobachtet, auch wurde die Studienbehandlung unter Placebo häufiger wegen unerwünschter Wirkungen abgebrochen. In der offenen Extensions-Studie über 96 Wochen wurden Patienten eingeschlossen, die die beiden Phase-III-Zulassungsstudien über 48 Wochen komplett durchlaufen hatten. Es konnten 192 Personen unter Ivacaftor weiterbeobachtet werden. Die Extensionsphase bestätigt die Ergebnisse der kontrollierten Studien: Ivacaftor verbesserte die Lungenfunktion (FEV1%) bei den zuvor mit Placebo behandelten Personen in vergleichbarem Ausmaß wie unter kontrollierten Bedingungen (9,4 Prozent bei Jugendlichen ab zwölf Jahren und Erwachsenen und 10,3 Prozent bei Kindern). Auch bei diesen Patienten kam es zu einer Gewichtszunahme. Bei zuvor mit Ivacaftor behandelten Personen blieben die Besserung der Lungenfunktion und eine niedrige Exazerbationsrate bis zum Ende der Beobachtung in Woche 144 erhalten. Häufigste Nebenwirkungen waren Exazerbationen, Husten und Infektionen der oberen Atemwege (McKone et al., 2014). In einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit zu Ivacaftor werden diese Ergebnisse bestätigt (Patel et al., 2015). Infektionen der oberen Atemwege – auch bakteriell infizierte – kommen dabei unter Ivacaftor numerisch häufiger vor als unter Scheinbehandlung. Daneben treten Kopf- und Ohrschmerzen sowie erhöhte Leberwerte unter Verum häufiger auf. Die Verträglichkeit von Ivacaftor bei Daueranwendung ist aufgrund fehlender Daten unklar (Prescrire Int., 2013a). Zu Non-G551D-Mutationen der Klasse III wurde Ivacaftor an insgesamt 39 Patienten mit einer Non-G551D-CFTR-Gating-Mutation auf mindestens einem Allel gegenüber Scheinmedikament in einem Cross-Over-Design geprüft (De Boeck et al., 2014). Die Studiendauer lag bei 24 Wochen mit jeweils zwei achtwöchigen Behandlungsphasen mit Ivacaftor und einer Wash-Out-Phase von vier bis acht Wochen. Primärer Endpunkt war die Verbesserung der Lungenfunktion anhand FEV1%. Als sekundäre Endpunkte wurden BMI, Chloridgehalt des Schweißes und Lebensqualität (respiratorische Domäne des CFQ-R-Scores) bestimmt. Die achtwöchige Behandlung mit Ivacaftor führte bei den

Patienten zu einer signifikanten Verbesserung der Lungenfunktion mit einer Steigerung von FEV1% um mehr als zehn Prozent gegenüber Scheinmedikament, die auch mit einer Gewichtszunahme im Vergleich zur *Baseline* und einer Lebensqualitätserhöhung einhergingen.

Nach Flume et al. zeigt eine Anwendung von Ivacaftor bei Mukoviszidose-Patienten mit Gating-Mutationen der Klasse II, die die überwiegende Mehrheit der Erkrankten stellen, keine therapeutischen Effekte. Neuen Erkenntnissen aus zwei Phase-III-Studien zufolge führt eine Kombination von CFTR-Potentiatoren und -Korrektoren zu einer signifikanten Verbesserung der Lungenfunktion, obgleich das Ausmass der Verbesserung hinter den Erwartungen zurück blieb (Wainwright et al, 2015).

Leitlinienempfehlungen

Eine aktuelle Leitlinie zur Standardtherapie der Mukoviszidose in Deutschland fehlt. Vorhanden ist eine fachgesellschaftsübergreifende Leitlinie, die sich in erster Linie mit der Lungenerkrankung bei Mukoviszidose nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* befasst (Müller et al., 2013). In dieser Leitlinie werden nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Physiotherapie, Sport und Ernährungstherapie sowie die medikamentöse Behandlung mit Inhalationen von hypertoner Kochsalzlösung oder Dornase alfa bzw. einer Einnahme von Ivacaftor nicht behandelt. Bei persistierender *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion empfehlen die deutschen Leitlinienautoren die inhalative Anwendung von Tobramycin über vier Wochen. Als Alternative nennen sie Ciprofloxacin peroral in Kombination mit inhalativem Colistin über drei Wochen.

International findet sich eine aktuelle US-amerikanische Therapieempfehlung zur medikamentösen Behandlung von Mukoviszidose-Patienten (Mogayzel et al., 2013). Auf Basis der vorhandenen Literatur wird mit hoher Evidenz Dornase alfa als Standardtherapeutikum bei Kindern ab sechs Jahren und Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Lungenerkrankung empfohlen. Lungenfunktion und Lebensqualität lassen sich substantiell steigern, Exazerbationen treten seltener auf. Bei milden Formen der Lungenerkrankung ist der Effekt von Dornase alfa weniger stark ausgeprägt. Wenn gleichzeitig CFTR-Genmutationen der Klasse III vorliegen, wird mit gleichem Empfehlungsgrad Ivacaftor zur routinemäßigen Anwendung empfohlen. Eine subgruppenspezifische Empfehlung nach Alter und Schweregrad der Erkrankung fehlt. Für die Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung liegt moderate Evidenz für eine Verbesserung von Lungenfunktion und Lebensqualität sowie für eine Verringerung von Exazerbationen vor. Die Leitlinienersteller sehen einen moderaten Therapieeffekt und empfehlen auch diese Maßnahme als Standardtherapie unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung. Bei mittelschwerer bis schwerer Lungenerkrankung und *Pseudomonas aeruginosa*-Nachweis können durch Tobramycin-Inhalationen Lungenfunktion und Lebensqualität gesteigert und Exazerbationen vermieden werden. Das gilt den Empfehlungen zufolge auch für die Anwendung von Azithromycin oral und Aztreonam inhalativ.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 35a auf Grundlage der Zulassungsstudien bewertet (G-BA, 2012c). Auf Basis der zwei randomisiert-kontrollierten Phase-III-Studien wird dem Mittel – subgruppenspezifisch – ein Zusatznutzen bei

Patienten mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen attestiert: *Für Kinder zwischen sechs und elf Jahren* besitzt Ivacaftor danach aufgrund der Verbesserung der Lungenfunktion und gegebenenfalls auch einer Gewichtszunahme einen **geringen Zusatznutzen**. Die Surrogatmarker Lungenfunktion (FEV1%) wie auch Körpergewicht (BMI, Kilogramm) werden im Hinblick auf ihre Aussagekraft in Bezug auf Mortalität als noch nicht ausreichend validiert beschrieben. Aussagen zu klinisch relevanten Endpunkten wie Verringerung von Exazerbationen oder Verbesserung der Lebensqualität können für dieses Patientenkollektiv nicht gemacht werden. *Für Jugendliche (ab zwölf Jahre) und Erwachsene* wird dagegen ein **beträchtlicher Zusatznutzen** gesehen. Ivacaftor führt bei diesem Kollektiv zu einer Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1%) und zu einer Gewichtszunahme, zeigt aber auch eine Verringerung der Exazerbationsrate. So sank die Anzahl der Exazerbationen allgemein, genauso wie die Rate an akuten Verschlimmerungen, die zu einer Krankenhauseinweisung führten oder eine parenterale Antibiotikagabe erforderlich machten. Im Zusammenhang mit diesen Effekten zeigen sich bei diesem Patientenkollektiv auch konsistente Verbesserungen in der Lebensqualität (G-BA, 2013g). Im Februar 2015 wurde für die Erweiterung der Zulassungsgebiete auf Mukoviszidose-Patienten mit Gating-Mutationen G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N und S549R ebenfalls ein geringer Zusatznutzen festgestellt (G-BA, 2015c). In den vorhandenen Studien waren nur wenige Patienten mit *Non-G551D*-Mutationen vertreten. Die Daten zeigen für Patienten mit milder bis moderater Lungenerkrankung eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1%) sowie eine leichte Verbesserung des BMI und lassen eine Verbesserung der Lebensqualität erkennen. Valide Aussagen zur Verminderung von Exazerbationen des Krankheitsbildes lassen sich dagegen nicht ableiten.

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Ivacaftor	2 x täglich 150 mg	360	283.997,19 €

Tabelle 35: Jahrestherapiekosten von Ivacaftor (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

11.11 Nomegestrolacetat + Estradiol

Handelsname: Zoely®
Indikation: Orale Kontrazeption
ATC-Code: G03AA14
Darreichungsform: Filmtablette

Hersteller: MSD
Markteinführung: Januar 2012
DDD: 1 Zykluspackung mit 28 Tabletten

Bewertung: siehe Seite 69

Wirkstoff und Pharmakologie

Orale Kontrazeptiva beinhalten in aller Regel eine Estrogen- und eine Gestagenkomponente. Die Gestagenkomponente verhindert die Ovulation, hemmt die Follikelreifung, hat Auswirkungen auf die Endometriumdicke und den Zervixschleim. Diese Teilwirkungen tragen allesamt zur kontrazeptiven Wirkung der Mittel bei. Die Estrogenkomponente hat ebenfalls einen Anteil an der kontrazeptiven Wirkung der Kombination, wird aber in der Hauptsache zugesetzt, um den stabilen Aufbau der Gebärmutter zu gewährleisten und die – aufgrund der antiestrogenen Wirkung der Gestagene – sinkenden endogenen Estradiolplasmakonzentrationen zu kompensieren (EMA, 2011).

Mit dem natürlich vorkommenden Estradiol enthält Zoely® eine schwach wirkende Estrogenkomponente. Das üblicherweise kombinierten oralen Kontrazeptiva zugesetzte Ethinylestradiol hat eine deutlich höhere estrogene Wirkpotenz und besitzt deswegen auch ein höheres Nebenwirkungsrisiko – einschließlich eines dosisabhängigen Risikos für thromboembolische Ereignisse. Auch Estradiol unterstützt in Kombination mit Gestagenen deren kontrazeptive Wirksamkeit und kann deswegen in hormonellen Kontrazeptiva zum Einsatz kommen. Um einen stabilen Zyklus zu erreichen, müssen Estradiol-haltige Kontrazeptiva aber an mehr Tagen eines Zyklus eingenommen werden als Mittel mit Ethinylestradiol. Das „junge“ Gestagen Nomegestrol ist ein Hydroxyprogesteronderivat und zeigt enge strukturelle Verwandtschaft zu Medroxyprogesteron. Im Vergleich zu diesem zeichnet sich Nomegestrol durch eine ausgeprägtere progestagene Aktivität aus (Sitruk-Ware, 2004). Es bindet mit hoher Affinität an den Progesteron-Rezeptor, hat nur eine geringe Affinität am Androgen- und Glucocorticoidrezeptor und besitzt keine Bindungsaktivität am Estrogen- bzw. Mineralcorticoidrezeptor (Sitruk-Ware, 2004).

Zulassung und Präparat

Zoely® wurde im Juli 2011 durch die Europäische Zulassungsbehörde zugelassen und im Januar 2012 in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt. Das Mittel ist seither zugelassen zur oralen Kontrazeption (EMA, 2011; MSD; 2015). In der Zulassung wird darauf hingewiesen, dass bei Verschreibung individuelle Risikofaktoren, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien, zu berücksichtigen sind und das Nebenwirkungsrisiko von Zoely® mit dem anderer kombinierten hormonellen Kontrazeptiva zu vergleichen ist. Das Mittel unterliegt als neuartige Kombination noch einer zusätzlichen Überwachung und trägt das schwarze Dreieck auf seiner Verpackung.

Informationen zum Indikationsgebiet

Mit dem Einsetzen der ersten Regelblutung beginnt für jede Frau eine etwa 35 bis 40 Jahre andauernde Zeit der Fruchtbarkeit. Damit stellt sich auch für jede Frau die Frage nach einer auf ihre individuellen Bedürfnisse abgestimmten Kontrazeptionsmethode. Am 1. Juni 1961, vor nunmehr mehr als 50 Jahren, wurde das erste orale Kombinationskontrazeptivum in den deutschen Handel eingeführt. Seit dieser Zeit prosperiert der Markt der Verhütungsmittel. Mittlerweile stehen unterschiedliche Applikationsformen wie Implantat, Pflaster, Vaginalring oder Intrauterinpressar (IUP), unterschiedliche Stärken, Zusammensetzungen und auch hormonfreie Kontrazeptiva zur Verfügung, so dass individuelle Erfordernisse bei der Auswahl berücksichtigt werden können. Von den schätzungsweise 20 Millionen Frauen im gebärfähigen Alter nimmt rund ein Drittel in Deutschland ein hormonelles Kombinationskontrazeptivum ein (Wiegartz et al., 2011). Mehr als 90 Prozent der Anwenderinnen sind damit sehr zufrieden (Skouby, 2010). Überwiegend handelt es sich dabei um Mittel mit niedrigerem Estrogenanteil (< 50 µg Ethinylestradiol) (DGGG, 2010).

Die kontrazeptive Wirksamkeit von Verhütungsmitteln wird mit Hilfe des *Pearl Index* beziffert. Dieser gibt die Anzahl an Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre an. Bei Frauen, die nicht verhüten, liegt der *Pearl Index* bei 60 bis 80 Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre. Der *Pearl Index* nach Sterilisation einer Frau liegt im Vergleich dazu bei 0,2 bis 0,3 Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre. Bei der Pille wird der *Pearl Index* – vorausgesetzt sie wird regelmäßig und entsprechend der Einnahmeempfehlungen angewendet – mit 0,1 bis 0,9 angegeben (Pro Familia, 2013).

Da es sich bei der Anwendung der „Pille“ um eine unter Umständen jahrelang bestehende Medikation des gesunden weiblichen Organismus handelt, ist die Frage nach einer verträglichen Anwendungsform zentral. Im Vordergrund stehen hier thromboembolische Ereignisse wie tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolien sowie kardiovaskuläre Ereignisse. Das Risiko steigt mit dem Alter der Frauen und nimmt bei Raucherinnen und Frauen mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Übergewicht und Diabetes mellitus noch weiter zu. Nach heutigem Wissen lässt sich das Thromboembolierisiko durch Dosisreduktion der Estrogenkomponente und durch die Auswahl eines verträglichen Gestagens reduzieren.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Zoely® wurde aufgrund von zwei randomisierten Studien mit insgesamt mehr als 4.400 Frauen zugelassen (Mansour et al., 2011; Westhoff et al., 2012). Die kontrazeptive Wirksamkeit des Mittels wurde in diesen Studien als primäre Zielgröße im Vergleich zu Drosipron (3 mg)/Ethinylestradiol (30 µg) untersucht. Da sich die Theraperegime (24 vs. 21 wirkstoffhafte Tabletten) unterschieden, waren beide Studien unverblindet. Danach kann Zoely® mindestens ebenso gut Schwangerschaften verhindern wie eine Fixkombination aus Drosipron und Ethinylestradiol. Zwar lagen die *Pearl Indices* für Zoely® etwas niedriger als unter der Vergleichstherapie, der Unterschied zwischen den Behandlungsregimen war aber statistisch nicht abzusichern.

Demgegenüber ergaben sich jedoch deutliche Unterschiede bei der Zykluskontrolle: Unter Zoely® kommt es in Abhängigkeit der Anwendungsdauer zu einer Abnahme der Blutungsintensität bis hin zum völligen Ausbleiben der Blutung. In den kontrollierten Studien lag die kumulative Amenorrhoeerate nach einem Jahr bei rund 26 Prozent im Vergleich zu einem Prozent in der Ver-

gleichsgruppe. Dieser Unterschied war signifikant. Das Ausbleiben der Blutungen erschwert die Beurteilung des Konzeptionsschutzes, auch wenn das Präparat regelmäßig und den Empfehlungen entsprechend angewendet wurde. Betroffene Frauen werden in diesem Fall wohl eine Abklärung wünschen. Bleibt die Regelblutung zweimal hintereinander aus, wird vom pU generell empfohlen, vor der weiteren Einnahme eine Schwangerschaft auszuschließen. Abgesehen von den Änderungen des Blutungsmusters entspricht das Nebenwirkungsprofil von Zoely® den allgemein bekannten unerwünschten Wirkungen hormoneller Kombinationskontrazeptiva. Im Vergleich zu Drosipronon/Ethinylestradiol scheint lediglich Akne häufiger aufzutreten (15,4 Prozent unter Zoely® vs. 7,9 Prozent unter Vergleich). Insgesamt werden unter Zoely® häufiger Nebenwirkungen beklagt (ca. 75 Prozent unter Zoely® vs. 69 Prozent unter Vergleich). Die Therapie wird deswegen auch häufiger abgebrochen (MSD, 2015). Daten zur Langzeitverträglichkeit der Fixkombination fehlen, weswegen eine Beurteilung des Thromboembolierisikos im Vergleich zu gut und lange erprobten hormonellen Kombinationspräparaten zur oralen Anwendung nicht möglich ist.

Leitlinienempfehlungen

Eine aktuell gültige Leitlinie steht derzeit in Deutschland nicht zur Verfügung. Laut Angaben auf der Website der AWMF ist ein Leitlinienvorhaben angemeldet, das unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) in Kooperation mit verschiedenen anderen Fachgesellschaften eine Erstellung einer evidenzbasierten Handlungsempfehlung für Ärzte zur Beratung von Frauen (S3) bis Ende 2016 fertigstellen will.

In der mittlerweile abgelaufenen Vorläuferversion dieser Leitlinie werden alle oralen Ovulationshemmer ohne Unterscheidung der Zusammensetzung als Mittel mit sicherer aber auch reversibler kontrazeptiver Wirksamkeit mit guter Zykluskontrolle beschrieben. Als nachteilig werden mögliche Wechselwirkungen und die typischen Nebenwirkungen einer Therapie mit Estrogenen und Gestagenen angegeben. Die kontrazeptive Sicherheit der Gruppe wird mit einem *Pearl Index* von 0,1 bis 0,9 angegeben, die durch die gleichzeitige Einnahme interagierender Arzneimittel oder bei schwerer Adipositas beeinträchtigt sein kann. Monophasische orale Kontrazeptiva werden vor diesem Hintergrund unterschiedslos als geeignet angesehen. Mögliche Verträglichkeitsunterschiede zwischen den verfügbaren hormonellen Kontrazeptiva sind nicht angesprochen (DGGG, 2010).

Mit möglichen Verträglichkeitsunterschieden befasste sich auf Antrag von Frankreich aber der Ausschuss für Risikobewertung in der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA): Er beurteilte im Jahr 2013 das Thromboembolierisiko der oralen Kontrazeptiva vor dem Hintergrund der verschiedenen darin enthaltenen Gestagene (EMA, 2013b). Danach sind deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Gestagenkomponenten erkennbar: Drosipronon, Gestoden und Desogestrel führen pro Jahr bei neun bis zwölf von 10.000 Frauen zu einer venösen Thromboembolie. Bei Levonorgestrel, Norgestimat und Norethisteron liegt diese Anzahl schätzungsweise bei fünf bis sieben von 10.000, bei Etonogestrel und Norelgestromin wird die Thromboembolierate auf sechs bis zwölf von 10.000 geschätzt. Für Chlormadinon, Dienogest und Nomegestrol liegen für die Risikoeinschätzung keine geeigneten Daten vor, um das Risiko einzuschätzen. Das Thromboembolierisiko ist vor allem im ersten Jahr der Anwendung erhöht oder wenn nach einer Pause von mehr als vier Wochen erneut mit der Einnahme begonnen wird und sinkt danach auf ein kontinuierlich niedrigeres Niveau. Immobilisation, Rauchen, Übergewicht und eine familiäre

Disposition (Thrombophilie) können das Risiko für thromboembolische Ereignisse weiter erhöhen. Im Gegensatz zur Verträglichkeit konnte der PRAC keine Unterschiede im Hinblick auf die kontrazeptive Wirksamkeit der Mittel erkennen.

Da sich aufgrund der breiten Anwendung von Kontrazeptiva trotz der gering erscheinenden Unterschiede zwischen den verschiedenen Produkten erhebliche Abweichungen in den absoluten Thromboembolieraten ergeben, formuliert die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – im Gegensatz zum PRAC und derzeit auch den nationalen Fachgesellschaften – eine Empfehlung. Nach ihrer Ansicht sollen Erstanwenderinnen vorzugsweise kombinierte hormonale Kontrazeptiva mit einem niedrigeren Risiko für venöse Thromboembolien erhalten (Präparate mit Levonorgestrel, Noresthisteron oder Norgestimat als Gestagenanteil). Dies gilt auch für Frauen mit einem aus anderen Gründen erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (wie z. B. Rauchen, Übergewicht), wenn nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung ein Kontrazeptivum verordnet wird (AKdÄ, 2014).

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nach der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses der Krankenkassen und Ärzte zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch fallen die Kosten für Mittel zur Empfängnisverhütung nicht unter die Leistungspflicht der GKV. Ausgenommen hiervon sind verordnungspflichtige Kontrazeptiva bei Frauen bis zum vollendeten 20. Lebensjahr, d.h. bis einen Tag vor ihrem 20. Geburtstag (GBA, 2011). Da Zoely® als Kontrazeptivum nur in bestimmten Fällen der Erstattungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) unterliegt, wurde keine Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV durchgeführt.

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Nomegestrolacetat + Estradiol	1 Zyklus (24 Wirkstoff-haltige Tabletten + 4 Placebo-Tabletten)	288	137,96 €

Tabelle 36: Jahrestherapiekosten von Nomegestrolacetat + Estradiol (orales Kontrazeptivum) (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

11.12 Nomegestrolacetat + Estradiol

Handelsname: Naemis®
Indikation: Hormontherapie
ATC-Code: G03FB12
Darreichungsform: Tablette

Hersteller: Teva
Markteinführung: November 2012
DDD: 1 Zykluspackung mit 24 Tabletten

Bewertung: siehe Seite 73

Wirkstoff und Pharmakologie

Aufgrund der hormonellen Änderungen in der Postmenopause und dem damit verbundenen Abfall der endogenen Estrogen-Plasmakonzentration entwickeln manche Frauen in dieser Phase typische Beschwerden wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche und vaginale Trockenheit. Zur Verbesserung der Symptomatik werden daher Estrogen-haltige Produkte in Form von Tabletten zum Einnehmen, Pflaster oder Gele oder auch intramuskuläre Injektionen als Substitution angeboten. Das üblicherweise enthaltene Estradiol oder Estradiolvalerat verbessert aber nicht nur die Symptomatik, sondern führt auch zur Proliferation des Endometriums in der Gebärmutter. Eine Monotherapie mit Estrogenen kommt daher nur bei hysterektomierten Frauen in Frage. Bei Frauen mit intakter Gebärmutter ist der Zusatz eines Gestagens erforderlich, um eine Endometriumhyperplasie und in deren Folge auch -krebs zu verhindern (Furness et al., 2012). Das Gestagen sorgt für die sekretorische Umwandlung des Endometriums. In der mehrtägigen Einnahmepause nach Beendigung einer Zykluspackung tritt eine Entzugsblutung unter Abstoßung der Gebärmutter schleimhaut ein.

Naemis® enthält als Sequenzpräparat nur in der zweiten Zyklushälfte mit Nomegestrol einen Gestagenzusatz. Gestagene können grundsätzlich in zwei Klassen unterteilt werden: C21-Steroide, die sich vom Progesteron ableiten, und C19-Steroide, die sich von 19-Nortestosteron ableiten. Die jeweiligen Vertreter besitzen unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften, so haben Progesteronderivate überwiegend neutrale Eigenschaften im Hinblick auf metabolische Parameter oder nur gering ausgeprägte androgene Effekte. Nomegestrol ist ein Hydroxyprogesteronderivat und zeigt enge strukturelle Verwandtschaft zu Medroxyprogesteron. Im Vergleich zu diesem besitzt Nomegestrol ausgeprägtere progestagene Aktivität (Sitruk-Ware, 2004). Es wirkt als ein relativ selektiver Progesteronagonist, mit nur geringen Auswirkungen am Androgen- und Glucocorticoid-Rezeptor und ohne Bindung am Estrogen- bzw. Mineralcorticoidrezeptor (Sitruk-Ware, 2004).

Zulassung und Präparat

Naemis® ist als Hormontherapeutikum zur Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen zugelassen (Teva, 2013). Es handelt sich um ein typisches Zweiphasenpräparat. Die Monatspackung besteht aus 24 Tabletten, von denen die ersten zehn Tabletten der ersten Phase lediglich Estradiol als Estrogenkomponente enthalten. In den restlichen 14 Tabletten der zweiten Phase ist dem natürlich vorkommenden Estradiol Nomegestrol ein neuartiges Gestagen beigemischt.

Informationen zum Indikationsgebiet

Als Wechseljahre oder Klimakterium wird im Leben einer Frau die Übergangsphase zwischen dem Beginn unregelmäßiger Blutungen bis zum Erlöschen der zyklischen Ovarialfunktion bezeichnet. Innerhalb dieser Zeit findet auch die letzte Regelblutung statt. Das mittlere Alter, in dem die weiblichen Keimdrüsen ihre Funktion einstellen liegt bei 51 ± 3 Jahre. Aufgrund der nachlassenden Funktion der Ovarien sinken Estrogen- und Gestagen-Plasmaspiegel, die Feedback-Funktion an die Hypophyse geht verloren und die von ihr ausgeschütteten Gonadotropine steigen stark an. Etwa ein Drittel der Frauen in der Postmenopause weist trotz sinkender Estrogen-Plasmakonzentrationen keine klimakterischen Beschwerden auf. Bei zwei Dritteln der Frauen stellen sich aber aufgrund der hormonellen Veränderungen typische, in erster Linie vasomotorische Beschwerden ein. Hierzu zählen Hitzewallungen, Schweißausbrüche, vaginale Trockenheit, Schwindel, Tachykardien. Nicht selten sind diese Beschwerden auch begleitet von Schlafstörungen, Müdigkeit, Antriebshemmung und depressiver Verstimmung. Behandlungsbedürftige klimakterische Beschwerden können durch Hormongabe, in erster Linie Estrogensubstitution, gelindert werden. Aber: Eine derartige Hormonanwendung muss unter Umständen über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden. In jedem Fall sind damit verbundene Risiken bei der Indikationsstellung zu berücksichtigen.

Systematischen Übersichtsarbeiten zufolge bessern sich bereits nach kurzer Einnahmezeit typische Wechseljahrsbeschwerden und bei Langzeitanwendung können auch Knochenfrakturen verhindert werden (MacLennan et al., 2004; Marjoribanks et al., 2012, Nelson, 2002). Positive Auswirkungen auf Herzerkrankungen sind in der primär- wie auch in der sekundärpräventiven Anwendung jedoch nicht vorhanden oder nur gering ausgeprägt (Boardman et al., 2015). Auch bieten Hormone keinen Schutz gegen dementielle Erkrankungen im Alter oder andere Alterserscheinungen wie Inkontinenz (Lethaby et al., 2008; Marjoribanks et al., 2012). Dafür steigt mit einer langfristigen Anwendung weiblicher Hormone bei einem Durchschnittsalter der Anwenderinnen von 60 Jahren das Risiko für Schlaganfälle und venöse Thromboembolien (Boardman et al., 2015). Auch das Brustkrebsrisiko kann durch die Hormonanwendung – zusätzlich zum altersbedingten Risiko – weiter ansteigen (Marjoribanks et al., 2012). Aufgrund dieser Ergebnisse wird inzwischen für jeden Einzelfall eine Risiko-Nutzen-Abwägung vor Beginn einer Hormontherapie gefordert. Dieser Forderung scheinen die verordnenden Ärzte auch nachzukommen. Nach den Angaben des Arzneiverordnungs-Reports 2014 sind seit 1999 die Verordnungszahlen für Estrogenpräparate bei postmenopausaler Symptomatik um 76 Prozent zurückgegangen (Schwabe, 2014).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Zu Naemis® und seiner spezifischen Zusammensetzung liegen nur wenige randomisiert kontrollierte Studien vor, sie untersuchen überwiegend lediglich kleine Patientenkollektive und wurden nicht alle verblindet durchgeführt. Danach sind mit dem Sequenzpräparat offenbar Verbesserungen eines postmenopausalen Beschwerdebildes zu erreichen, wie sie auch für andere Kombinationspräparate mit anderen Gestagenen gefunden werden (Stomati et al., 1997). Untersuchungen an Frauen mit kombiniertem Einsatz von topischen Estradiolzubereitungen und sequentieller Gabe von Nomegestrol an 14 Tagen bestätigen dieses Ergebnis (Foidart et al., 1997). Nomegestrol führt im Vergleich zu anderen Gestagenen (Progesteron, Medroxyprogesteron) zu regelmäßigen Abbruchblutungen (DiCarlo et al., 2005). In Surrogatmarkerstudien über maximal sechs Behandlungsmonate konnte gezeigt werden, dass Estradiol in sequentieller Kombination mit

Nomegestrol keine negativen Eigenschaften auf den Knochenstoffwechsel besitzt, sondern den Knochenabbau zu reduzieren vermag (Colette et al., 2003; Nguyén-Pascal et al., 2005). Langzeituntersuchungen zur besseren Einschätzung der Risiko-Nutzen-Bilanz einer längerfristigen Anwendung von Naemis® fehlen.

Leitlinienempfehlungen

Die auf der Website der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) gelistete Leitlinie zur Behandlung in der Peri- und Postmenopause besitzt derzeit keine Gültigkeit und wird aktuell überprüft. Das Gültigkeitsdatum war am 01. September 2014 abgelaufen. Die Leitlinienautoren konstatieren in der alten Leitlinienversion, dass die Wirksamkeit der oralen Estrogenbehandlung bei Hitzewallungen belegt ist und die vorhandenen Derivate und Applikationsformen sich in dieser Hinsicht nicht voneinander unterscheiden. Die publizierten Studien beschreiben in der Regel kurze Behandlungszeiträume (ca. drei Monate). Stehen vor allem vaginale Beschwerden im Vordergrund, wird die Anwendung topischer Mittel präferiert. Lokal wirkende Mittel werden – im Gegensatz zu oralen Zubereitungsformen – bei rezidivierenden Harnweginfektionen als Behandlungsoption genannt. Orale Hormontherapeutika können den Leitlinienautoren zufolge zudem zur Frakturprophylaxe bei Frauen mit hohem Risiko für Knochenbrüche und Unverträglichkeiten bzw. Kontraindikationen für andere empfohlene Osteoporosemittel eingesetzt werden. Demgegenüber wird ihr Einsatz zur Primär- bzw. Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit abgelehnt, da auf Basis der vorliegenden Untersuchungen keine sichere Aussage möglich ist. Da bei länger andauernder Estrogenbehandlung das Risiko für Endometriumhyperplasie und gegebenenfalls auch -krebs bei Frauen mit intakter Gebärmutter ansteigt, wird eine Beimischung von Gestagenen an mindestens zehn Zyklustagen gefordert. Bei Langzeitanwendung der Hormone werden – mit dem Ziel der Endometriumatrophie – sogar kontinuierlich kombinierte Hormontherapeutika bevorzugt. Für orale Hormonpräparate wird darüber hinaus eine Risikoerhöhung für Schlaganfall sowie für venöse Thrombosen und Lungenembolien beschrieben. Insbesondere für die letztgenannten unerwünschten Wirkungen ist das Risiko in erster Linie während des ersten Behandlungsjahres erhöht. Das Risiko für diese Ereignisse nimmt mit dem Alter und steigendem Körpergewicht sowie familiärer Disposition zu. Es gibt Hinweise, dass transdermale Applikationsformen eine geringere Risikoerhöhung mit sich bringen als orale Zubereitungen (DGGS, 2009). Aus diesen Hinweisen lassen sich aber noch keine definitiven Empfehlungen ableiten. Bei der Entscheidung für oder gegen eine Hormontherapie muss außerdem das erhöhte Brustkrebsrisiko bedacht werden.

Sowohl in einer aktuellen evidenzbasierten kanadischen Leitlinie (Reid et al., 2014) wie auch in aktuellen Reviews der *Cochrane Collaboration* werden diese Empfehlungen bestätigt. In Bezug auf kardiovaskuläre Effekte einer Hormontherapie bei Frauen, deren Menopause bei Behandlungsbeginn noch weniger als zehn Jahre zurückliegt, findet sich im systematischen *Review* der *Cochrane Collaboration* eine Post-Protokoll-Subgruppenanalyse aus fünf primärpräventiven Studien. Danach könnte ein früher, mindestens drei bis zehn Jahre andauernder Einsatz von Hormonpräparaten die Gesamtsterblichkeit, die kardiovaskuläre Sterblichkeit und die Rate an koronarer Herzkrankheit senken. Ob damit auch das Risiko für hormonabhängige Krebserkrankungen steigt, wird nicht dargestellt. Diese Art der Behandlung geht aber ebenfalls mit einer erhöhten Rate venöser Thromboembolien einher (Boardman et al., 2015). Für diese so genannte „*Timing-Hypothese*“ liegen

allerdings noch keine Studien vor, die im beschriebenen Kollektiv einen Nutzen anhand harter klinischer Endpunkte aufzeigten.

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Naemis® wurde im Jahr 2012 als zweites Mittel mit der Kombination Estradiol und Nomegestrol (allerdings mit unterschiedlicher Dosierung der Einzelwirkstoffe in der jeweiligen Applikationsform und anderslautender Indikation) in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt. Eine frühe Nutzenbewertung für dieses Mittel wurde nicht vorgenommen.

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Nomegestrolacetat + Estradiol	1 Zyklus (24 Wirkstoff-haltige Tabletten + 4 Placebo-Tabletten)	288	193,08 €

Tabelle 37: Jahrestherapiekosten von Nomegestrolacetat + Estradiol (Hormontherapie) (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

11.13 Pasireotid

Handelsname: Signifor®
Indikation: Morbus Cushing
ATC-Code: H01CB05
Darreichungsform: Injektionslösung

Hersteller: Novartis Pharma
Zulassung: Juni 2012
DDD: 1,2 mg

Bewertung: siehe Seite 77

Wirkstoff und Pharmakologie

Pasireotid zählt zur pharmakotherapeutischen Gruppe der Somatostatin-Analoga. Wie die natürlich vorkommenden Peptidhormone Somatostatin-14 und Somatostatin-28 und andere Somatostatin-Analoga entfaltet Pasireotid seine pharmakologische Wirkung über die Bindung an Somatostatin-Rezeptoren (Novartis, 2015a). Unter normalen physiologischen Bedingungen werden beim Menschen Somatostatin-Rezeptor-Subtypen (hsst1, 2, 3, 4 und 5) in verschiedenen Geweben exprimiert, besonders aber in neuroendokrinen Tumoren. Diese Tumoren sezernieren übermäßig Hormone, einschließlich dem Wachstumshormon GH (*growth hormone*). Andere Bezeichnungen für das Wachstumshormon sind somatotropes Hormon (STH) oder Somatotropin. Somatotropin als effektorisches Hormon fördert das Körperwachstum und seine Reifung, zusätzlich steigert es die Proteinbiosynthese, die Lipolyse und Ketogenese (Insulin-antagonistische Wirkung) und unterstützt die Mineralisation der Knochen. Bei einer übermäßigen Produktion des Wachstumshormons kommt es bei Kindern zu Riesenwuchs und bei Erwachsenen zu unproportioniertem Knochenwuchs (große Hände und Füße sowie grobe Gesichtszüge) (Mutschler et al., 2008). Pasireotid bindet mit hoher Affinität an vier der fünf hsst-Rezeptoren (Novartis, 2015a).

Zulassung und Präparat

Pasireotid (Signifor®) wurde im Juni 2012 für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Cushing, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen ein chirurgischer Eingriff fehlgeschlagen ist (Novartis, 2015a), zugelassen. Da es sich beim Morbus Cushing um eine seltene Erkrankung handelt, wurde Pasireotid als Arzneimittel für seltene Leiden (*Orphan Drug*) ausgewiesen.

Die empfohlene Anfangsdosierung beträgt 0,6 mg als subkutane Injektion zweimal täglich. Zwei Monate nach Beginn der Behandlung sollte bei den Patienten der klinische Nutzen beurteilt werden. Patienten mit einer signifikanten Abnahme des freien Cortisol im Urin sollten so lange behandelt werden, wie der Nutzen anhält. Abhängig vom Ansprechen auf die Behandlung kann eine Dosiserhöhung auf 0,9 mg in Betracht gezogen werden, soweit die Dosis von 0,6 mg vom Patienten gut vertragen wurde. Sollte nach einer zweimonatigen Therapie der Patient nicht ausreichend auf den Wirkstoff angesprochen haben, ist eine Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen (Novartis, 2015a).

Ende 2014 erteilte die Europäische Kommission die europaweite Zulassung für Signifor® zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Akromegalie, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder nicht kurativ erfolgreich war, und die unter der Behandlung mit einem anderen Somatostatin-Analogon unzureichend kontrolliert sind (EMA, 2014d; Novartis, 2015b). Hier beträgt

die empfohlene Anfangsdosierung 40 mg Pasireotid alle vier Wochen. Bei Patienten, bei denen nach dreimonatiger Behandlung mit 40 mg Signifor® der GH und der IGF-1-Plasmaspiegel nicht vollständig kontrolliert sind, kann die Dosis auf maximal 60 mg erhöht werden (Novartis, 2015b).

Informationen zum Indikationsgebiet

Beim Morbus Cushing handelt es sich um eine Sonderform des Cushing-Syndroms. Die Ursache der Erkrankung liegt in einem Adrenocorticotropes-Hormon(ACTH)-produzierenden Mikro- (unter einem Zentimeter Größe) oder Makroadenom (über einem Zentimeter Größe) des Hypophysenvorderlappens. Durch die ACTH-stimulierende Ausschüttung von Cortisol aus den Nebennieren kann es zu einer übermäßigen und unkontrollierten Hormonproduktion kommen, sodass ein andauernder Hypercortisolismus vorliegt (Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V., 2014).

Die Diagnostik dieser seltenen Erkrankung erfolgt über die Messung von Cortisol und ACTH im Blut. Während bei einem ACTH-abhängigen Cushing-Syndrom erhöhte Cortisol- und ACTH-Spiegel vorliegen, ist bei einem Cushing-Syndrom aufgrund eines Nebennierenrinden-Prozesses der Cortisol-Spiegel im Serum erhöht und ACTH supprimiert (Scherbaum, 2015).

Typische Symptome eines Morbus Cushing sind u.a. neben einem runden Gesicht mit geröteter Haut auch ein sogenannter „Stiernacken“, Hypertonie, Adipositas, Hirsutismus und Diabetes mellitus.

Auf eine Millionen Einwohner werden fünf bis zehn Patienten mit einem Morbus Cushing pro Jahr beobachtet. Meist erkranken die Menschen zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr. Aber auch Kinder und Patienten im höheren Lebensalter können betroffen sein (Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V., 2014).

Der Erkrankung der Akromegalie liegt ebenfalls eine chronische Überproduktion des Wachstumshormons zugrunde, die von einem in der Regel oft gutartigen Tumor der Hypophyse verursacht wird. Letztendlich führt die andauernde Überproduktion bei Erwachsenen zu einem Wachstum von Weichteilen, inneren Organen und des Skeletts im Bereich von Händen, Füßen, Kinn und Nase. Weitere Symptome dieser Erkrankung sind Gelenkbeschwerden, Zahnfehlstellungen, die Vergrößerung der Zunge und den daraus folgenden Sprechstörungen. Diabetes mellitus, Bluthochdruck sowie kardiale Erkrankungen sind mögliche Folgeerkrankungen der Akromegalie. Die durchschnittliche Lebenserwartung erkrankter Personen liegt ungefähr zehn Jahre unter der der Normalbevölkerung (IQWiG, 2015).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Das Somatostatin-Analogon wurde zunächst in einer offenen, einarmigen Phase-II-Studie an 29 Patienten mit Morbus Cushing (Boscaro et al., 2009) untersucht. Untersuchungsgegenstand war die Entwicklung des Cortisol-Gehalts im Urin nach einer 15tägigen Behandlung mit Pasireotid. Bei 76 Prozent der Patienten hatte sich nach dieser Behandlungsdauer die Cortisolausscheidung im Urin abgesenkt, von diesen hatten 17 Prozent Cortisol-freien Urin nach einer 15tägigen Behandlung. Zulassungsrelevante Daten lieferte schließlich eine randomisierte Doppelblindstudie mit insgesamt

162 Morbus Cushing-Patienten, bei denen entweder ein rezidivierender oder nicht operabler Morbus Cushing diagnostiziert worden war (Colao et al., 2012). Die Studienteilnehmer erhielten entweder 600 oder 900 µg Pasireotid zweimal täglich subkutan. Primärer Endpunkt dieser Studie war der Anteil der Patienten, die nach sechsmonatiger Therapie einen normalisierten Cortisol-Spiegel im Urin aufwiesen. Die Behandlung wurde im Anschluss als open-label für die nächsten sechs Monate weitergeführt (Colao et al., 2012). 12 der 82 Patienten (15 Prozent) aus dem Behandlungsarm mit 600 µg Pasireotid und 21 der 80 Patienten (26 Prozent) aus dem Behandlungsarm mit 900 µg Pasireotid erreichten den primären Endpunkt. Die mediane urinäre Cortisolausscheidung hatte bereits nach einer zweimonatigen Behandlung um die Hälfte abgenommen. Das Niveau konnte in beiden Behandlungsarmen bis zum Studienende nach zwölf Monaten gehalten werden. Mittlerweile liegen Daten einer Langzeitstudie vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Pasireotid über 24 Monate untersuchte (Boscaro et al., 2014) und aufgrund der Ergebnisse den Wirkstoff auch als mögliche Option in der Langzeittherapie sieht. Zu beachten ist allerdings die geringe Fallzahl (n = 19).

Den positiven Effekten von Pasireotid stehen unerwünschte Ereignisse gegenüber. In der Studie B2305 (Colao et al., 2012) kam es bei der Hälfte der Patienten zu Nebenwirkungen 3. oder 4. Grades. Unter dem neuen Wirkstoff wurden häufiger Hyperglykämien diagnostiziert, weswegen der Blutzucker bei den behandelten Patienten regelmäßig kontrolliert werden sollte (Ceccato et al., 2015). Auch wird eine klinische Überwachung der Herzfrequenz vor allem zu Behandlungsbeginn bei den Patienten empfohlen, die Pasireotid zusammen mit Bradykardie-auslösenden Arzneimitteln bekommen (Betablocker, Anticholinergika, Calciumkanalblocker, Antiarrhythmika). Gleches gilt für Patienten, die zusätzlich Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern (Novartis, 2015a).

Die Zulassung des Wirkstoffes zur Behandlung der Akromegalie beruht auf einer Pivotalstudie (C2402). In dieser klinischen Untersuchung wurden die Patienten auf zwei Pasireotid-Interventionsgruppen (doppelblind, 40 oder 60 mg) und eine Kontrollgruppe, in der die bisherige Behandlung mit einem Somatostatin-Analogon fortgesetzt wurde, aufgeteilt (Gadelha et al., 2014). Insgesamt betrug die Behandlungsdauer 24 Wochen. Primärer Endpunkt dieser Studie war der Anteil der Patienten mit biochemischer Kontrolle – definiert als ein Wachstumshormon-(GH)Wert < 2,5 µg/l und Normalisierung des für Geschlecht und Alter adjustierten Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor (IGF)-1-Wertes im Serum nach 24 Wochen. Zu den sekundären Endpunkten zählten der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Tumorvolumens, Veränderungen in der Akromegalie-Symptomatik, Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit. Den primären Endpunkt erreichten 15 Prozent aus der 40 mg-Verum-Gruppe und 20 Prozent aus der 60 mg-Verum-Gruppe (vs. null Prozent aus der aktiven Kontrollgruppe). Auch hinsichtlich der Veränderung der Kopfschmerzsymptomatik gab es einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Interventionsgruppen. Bei den anderen Akromegalie-Symptomen wie beispielsweise Fatigue, Parästhesie, Osteoarthralgie oder Ringgröße gab es allerdings keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur aktiven Kontrollgruppe (Gadelha et al., 2014). Die supportive Studie C2305 (Colao et al., 2014) schloss therapienaiive erwachsene Patienten mit Akromegalie ein und teilte sie auf eine Pasireotid-Interventionsgruppe (40 mg, langwirkend) oder eine Octreotid-Kontrollgruppe (20 mg, langwirkend) zu. Der primäre Endpunkt entsprach dem der C2402-Studie. Dieser wurde im Vergleich zu Octreotid von signifikant mehr Pasireotid-behandelten Patienten erreicht (31,3 Prozent vs. 19,2 Prozent, p = 0,007).

Leitlinienempfehlungen

In der einzigen deutschsprachigen Leitlinie zum Cushing Syndrom, die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, wird keine medikamentöse Therapieoption für Morbus Cushing (DGKJ, 2010) empfohlen. Bis zum Zeitpunkt der Zulassung von Pasireotid bestand die erfolgreiche Therapie des Morbus Cushing aus der chirurgischen Entfernung des Tumors oder der Nebennieren oder alternativ aus der Radiotherapie bei *Relapse*. Die bis dato in dieser Indikation unternommenen pharmakotherapeutischen Behandlungsversuche mit beispielsweise Ketoconazol, Cabergolin oder Mifepriston waren ausschließlich *Off-Label*-Anwendungen (Mancini et al., 2010).

Wie bei Morbus Cushing ist auch bei der Akromegalie eine vollständige chirurgische Entfernung des Tumors und damit die Heilung der Erkrankung die Therapie der Wahl. Ist ein solches Vorgehen kontraindiziert oder war eine Operation nicht erfolgreich, wird in der Regel versucht, die Erkrankung medikamentös oder mittels Radiotherapie zu behandeln. Bei der medikamentösen Therapie kommen vor allem Somatostatin-Analoga wie Lanreotid oder Octreotid im *In-Label Use* zum Einsatz. Sogenannte Dopamin-Agonisten (Cabergolin) waren die ersten Medikamente, die zur Hemmung der Sekretion des Wachstumshormons bei der Akromegalie eingesetzt wurden (Deutsches Akromegalie-Register, 2015). Seit 2003 steht außerdem ein synthetischer Wachstumshormon-Rezeptor-Antagonist zur Verfügung (Pegvisomant), der an die auf der Zelloberfläche vorhandenen Wachstumhormon-Rezeptoren bindet und so kompetitiv die Bindung des körpereigenen Hormons hemmt. Die Konzentration des Wachstumshormons im Blut bleibt unter der Behandlung mit Pegvisomant unverändert hoch oder steigt sogar an, es kann aber keine Wirkung mehr entfaltet werden (Deutsches Akromegalie-Register, 2015).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nach den Vorgaben des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) gilt bei einem *Orphan Drug* wie Pasireotid der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt, solange sich das Arzneimittel nicht zu einem umsatzstarken Arzneimittel entwickelt. Daher bewertet der G-BA nur noch das Ausmaß eines Zusatznutzens.

Für Patienten, bei denen die Behandlung mit Pasireotid angezeigt ist, da ein chirurgischer Eingriff keine Option darstellt oder bei denen ein chirurgischer Eingriff fehlgeschlagen ist, konstatierte der Gemeinsame Bundesausschuss in seinem Beschluss vom 6. Dezember 2012 das **Ausmaß des Zusatznutzens als gering** (G-BA, 2012d). Begründet sieht der G-BA seine Entscheidung darin, dass derzeit noch keine Aussage zum Endpunkt *Gesamtüberleben* getroffen werden kann. Eine dauerhafte Senkung des pathologisch erhöhten Serum-Cortisolspiegels sei nach Auffassung des G-BA zwar patientenrelevant, aufgrund der begrenzten Studiendauer liegen jedoch keine Daten vor, die eine Nachhaltigkeit des Effektes zeigen und eine Bewertung von Pasireotid für die Langzeitanwendung zulassen. Ferner führt der G-BA an, dass ein hoher Anteil an Patienten nicht oder nicht ausreichend auf die Therapie mit Pasireotid anspricht (*Non-Responder*). So war neben dem Auftreten unerwünschter Ereignisse ein nicht befriedigendes Therapieansprechen der häufigste Grund für einen Studienabbruch gemäß *Intention-To-Treat*-Prinzip.

Zu der gleichen Bewertung kam der Ausschuss bei dem Indikationsgebiet „Akromegalie“. Auch hier konstatierte der G-BA das **Ausmaß des Zusatznutzens als gering** für Patienten, bei denen eine

chirurgische Behandlung nicht erfolgreich war oder nicht in Frage kommt, und die auf eine Behandlung mit einem anderen Somatostatin-Analogon nicht ausreichend angesprochen haben. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen sieht der G-BA keine nachhaltige bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome oder eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Außerdem müssen die positiven Effekte bei der biochemischen Kontrolle und der Verbesserung der Kopfschmerzen abgewogen werden gegenüber den negativen Effekten der erhöhten Nebenwirkungen.

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Pasireotid	2 x täglich 0,9 mg	360	46.626,48 €

Tabelle 38: Jahrestherapiekosten von Pasireotid für (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen). Zugelassenes Anwendungsgebiet: Morbus Cushing

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Pasireotid	1 x alle 4 Wochen 40 mg	13	44.749,25 €

Tabelle 39: Jahrestherapiekosten von Pasireotid für (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen). Zugelassenes Anwendungsgebiet: Akromegalie

11.14 Perampanel

Handelsname: Fycompa®	Hersteller: Eisai
Indikation: Epilepsie (Zusatztherapie fokale Anfälle)	Markteinführung: September 2012
ATC-Code: N03AX22	DDD: 8 mg
Darreichungsform: Filmtablette	

Bewertung: siehe Seite 82

Wirkstoff und Pharmakologie

Der Wirkstoff Perampanel gehört zur pharmakotherapeutischen Gruppe der Antiepileptika und ist der erste Vertreter der Wirkstoffklasse der selektiven, nicht-kompetitiven Antagonisten des Glutamat-Rezeptors vom Typ AMPA (α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure) (Eisai, 2014).

AMPA ist ein synthetischer Agonist, der den Rezeptor spezifisch aktiviert und daher namensgebend war. Durch Rezeptoraktivierung wird die Leitfähigkeit postsynaptischer Membranen verändert.

Als primärer exzitatorischer Neurotransmitter im zentralen Nervensystem soll Glutamat bei einer Reihe neurologischer Erkrankungen, die ihren Ursprung in einer übermäßigen neuronalen Erregung finden, eine entscheidende Rolle einnehmen. Durch Aktivierung der AMPA-Rezeptoren, die in fast allen exzitatorischen Neuronen vorhanden sind, finden möglicherweise schnelle exzitatorische synaptische Signalübertragungen im Gehirn statt (Eisai, 2014). Der genaue Wirkmechanismus von Perampanel ist nicht geklärt. *In-vitro*-Studien legen jedoch den Verdacht nahe, dass er auf dem nicht-kompetitiven Antagonismus des Neurotransmitters Glutamat am AMPA-Rezeptor beruht. Durch Abschwächung der Glutamat-Wirkung und der daraus resultierenden Hemmung der durch AMPA-Rezeptoren vermittelten postsynaptischen Übererregung können letztendlich epileptische Anfälle reduziert werden.

Zulassung und Präparat

Im Juli 2012 erfolgte die europaweite Zulassung von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsie-Patienten ab zwölf Jahren. In Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen muss der Wirkstoff bis zur gewünschten Erhaltungsdosis auf titriert werden. Die Einnahme erfolgt einmal täglich abends vor dem Schlafengehen (Eisai, 2014).

Aufgrund des negativen Votums des G-BA bei der frühen Nutzenbewertung und der daraus resultierenden Einstufung in eine Festbetragsgruppe nahm der pU das Fertigarzneimittel Fycompa® nach einer neunmonatigen Vermarktungszeit aus dem Handel (Eisai, 2013). Ziel war dabei, durch eine erneute G-BA-Nutzenbewertung eine bessere Basis für die Preisverhandlung zu erzielen. Auch dieses Ziel wurde nicht erreicht (siehe unten).

Informationen zum Indikationsgebiet

Unter einem epileptischen Anfall versteht man eine vorübergehende, plötzliche Dysfunktion des Zentralen Nervensystems (ZN), die auf eine gesteigerte Erregbarkeit (Übererregbarkeit) zentraler Neurone und damit einer Senkung der Krampfschwelle beruht und mit abnormen motorischen Reaktionen, Bewusstseinsstörungen bzw. Bewusstseinsverlust sowie teilweise auch verstärkten vegetativen Reaktionen einhergeht (Mutschler et al., 2008). In Abhängigkeit vom Ursprungsort werden nur wenige Sekunden dauernde Aussetzer (*Absencen*), Abläufe mit Zuckungen einer Extremität bis hin zu komplexeren Bewegungs- und Bewusstseinsphänomenen und klassische tonisch-klonische Anfällen unterschieden (DGN, 2012). Epilepsien und die damit verbundenen Anfälle haben eine Vielzahl von Ursachen, welche von genetischen Dispositionen (z.B. Ionenkanal- oder Transmitter-Rezeptormutation) über verschiedene Stoffwechseldefekte, angeborene und perinatal erworbene Hirnmissbildungen bzw. -schäden, über Entzündungs- und Traumafolgen bis hin zu Hirntumoren, vaskulären Läsionen und tuberöser Sklerose etc. reichen (DGN, 2012). Je nach Ausbreitung unterscheidet man fokale von generalisierten epileptischen Anfällen. Letztere betreffen den ganzen Körper, während fokale Anfälle auf einen kleinen Teil des Gehirns begrenzt bleiben und somit nur einzelne Körperstellen betroffen sind. Allerdings kann sich ein fokaler Anfall auch über den gesamten Körper ausbreiten; in diesem Fall spricht man von einer sekundären Generalisierung.

Für den therapeutischen Erfolg ist die Einteilung in fokale und idiopathische, generalisierte Epilepsien von enormer Bedeutung, da in der Gruppe der generalisierten Epilepsiesyndrome nicht nur wenige Medikamente gut wirksam sind, sondern bestimmte Antikonvulsiva auch Anfälle provozieren können (Carbamazepin, Gabapentin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Vigabatrin) (DGN, 2012). So erfolgt die Wahl der Antiepileptika grundsätzlich auf der Ebene der Unterteilung *fokal* versus *generalisiert*. In dieser Konstellation können Fehldiagnosen nicht immer ausgeschlossen werden (DGN, 2012).

Anfälle können auch in ihrer Häufigkeit variieren. Diese reichen von weniger als einem pro Jahr bis hin zu mehreren Anfällen pro Tag. Auch wenn Epilepsien in jedem Alter auftreten können, werden bereits vor dem 10. Lebensjahr etwa 50 Prozent und bis zum 20. Lebensjahr etwa zwei Drittel davon manifest (Mutschler et al., 2008).

Die Epilepsie ist eine der weltweit häufigsten neurologischen Erkrankungen, deren Zahl auf ca. 50 Millionen Menschen geschätzt wird (WHO, 2015a).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Wirksamkeit und Sicherheit von Perampanel wurden in drei multizentrischen randomisierten klinischen Studien der Phase III durchgeführt. Alle drei Studien wiesen ein ähnliches Studiendesign auf (nach einer sechswöchigen Prä-Randomisierungsphase – dreiwöchige Ausgangs- und daran anschließende dreiwöchige Titrationsphase – folgte eine Erhaltungstherapie über 13 Wochen). In die Studien aufgenommen wurden solche Patienten mit therapieresistenter partieller Epilepsie ab zwölf Jahren, die unter stabiler antiepileptischer Therapie eine definierte Anzahl Anfälle in der Prä-Randomisierungsphase hatten. Patienten mit Abhängigkeitserkrankung oder einem *Status epilepticus* wurden ausgeschlossen.

In der ersten Studie (304) mit insgesamt 388 Patienten sollte die Sicherheit und Wirksamkeit einer einmal täglichen Gabe von Perampanel (8 oder 12 mg) überprüft werden. In dieser Studie war eine

50prozentige *Responder*-Rate (Anteil der Patienten mit mindestens 50prozentiger Reduktion der Anfallsfrequenz) der primäre Endpunkt und ausschlaggebend für die EU-Zulassung (French et al., 2012). Erst nach Ausschluss der zentral- und südamerikanischen Studienzentren, die immerhin gut ein Fünftel der Studienpopulation ausmachten, konnte eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo hinsichtlich der Ansprechrate aufgezeigt werden. Zwischen der 8-mg- und der 12-mg-Dosierung fanden sich keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Ansprechraten. In einer weiteren Studie (305) lag die 50prozentige *Responder*-Rate bei 14,7 Prozent (Placebo), 33,3 Prozent (8 mg Perampanel) und 33,9 Prozent (12 mg Perampanel). Perampanel erwies sich in beiden Dosierungen signifikant gegenüber Placebo ($p = 0,002$ bzw. $p < 0,001$) (French et al., 2013). Diese Studie bestätigte die vorangegangen Ergebnisse von Krauss et al. (2012, Studie 306).

Um die Langzeitverträglichkeit von Perampanel zu demonstrieren, wurden die Patienten, die die o.g. randomisierten Studien abgeschlossen hatten ($n = 1.186$) in eine offene Verlängerungsstudie eingeschlossen (Studie 307, Krauss et al., 2013). Die zuvor mit Placebo behandelten Patienten wurden über einen Zeitraum von 16 Wochen auf Perampanel umgestellt und erhielten im Anschluss daran den neuen Wirkstoff über ein Jahr und länger. In Übereinstimmung mit den zulassungsrelevanten Phase-III-Studien zeigten die Zwischenergebnisse dieser Studie ein günstiges Verträglichkeitsprofil für Patienten mit refraktären fokalen Anfällen bei der Einnahme über einen längeren Zeitraum.

Perampanel wurde als *Add-on* zugelassen, Interaktionen gerade auch mit anderen Antikonvulsiva gilt es dabei unbedingt zu beachten (Zaccara & Perucca, 2014; Patsalos, 2015).

Häufigste Nebenwirkungen in den klinischen Studien waren neben Schwindel (20 Prozent) und Somnolenz (15 Prozent) auch verändertes Essverhalten (erhöhter oder verminderter Appetit), Verwirrtheit, Angst, Aggressivität und Reizbarkeit. Insbesondere Schwindel, Somnolenz und Aggressivität führten in der Extensionsphase zu Dosisveränderungen oder Abbrechen der Behandlung (Rosenfeld et al., 2015).

Ergebnisse einer Meta-Analyse lassen keine Unterschiede zwischen den einzelnen *Add-on*-Antikonvulsiva in Bezug auf die Prävention von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei refraktärer fokaler Epilepsie erkennen (Hemery et al., 2014).

Leitlinienempfehlungen

Während nach einem ersten Anfall eine medikamentöse Therapie in Betracht gezogen werden kann, sollte sie nach mehreren Anfällen definitiv begonnen werden, da von einer chronischen Anfallsdiposition ausgegangen werden muss und das Unterlassen einer Therapie das Gefährdungsrisiko steigert (DGN, 2012). Eine Pharmakotherapie ist nicht *kurativ*, da Antiepileptika nicht antiepileptisch im eigentlichen Sinn wirken, sondern vielmehr „Anfallsblocker“ sind. Sie erhöhen damit die „Schwelle“ des Gehirns für das Auftreten von Anfällen bei einem gegebenen chronischen Zustand mit erniedrigter „Schwelle“ (DGN, 2012). Die Bezeichnung der Antiepileptika als Antikonvulsiva ist dementsprechend treffender.

Generell erfolgt die Auswahl eines geeigneten Medikaments – was bei etwa 60 Prozent aller Patienten dauerhaft eingenommen werden muss – individuell, da neben der Wirksamkeit weitere Kriterien wie Verträglichkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik, Preis und spezifische Patientenbedürfnisse

(Komedikation, Übergewicht etc.) mit eingehen. Prinzipiell gilt nach Auffassung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, dass bei fokalen Epilepsien Medikamente wie Carbamazepin, Lamotrigin, Levetiracetam oder Phenobarbital in der Ersttherapie vergleichbar wirksam sind. Mittel der ersten Wahl sind jedoch Lamotrigin und Levetiracetam. Nach Angaben der Leitlinie provozieren beide Substanzen in der Regel bei idiopathischen generalisierten Epilepsien keine Anfälle. Des Weiteren wird Levetiracetam – mit Ausnahme einer nicht-hepatischen Hydrolyse – nicht metabolisiert und muss nicht langwierig aufdosiert werden (DGN, 2012).

Grundsätzlich ist eine Monotherapie der *Add-on*-Therapie vorzuziehen. Die Zulassung von Perampanel wird in der Leitlinie erwähnt, ohne eine therapeutische Empfehlung auszusprechen.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

In seinem ersten Beschluss vom 7. März 2013 konstatierte der G-BA dem neuen Wirkstoff einen **nicht belegten Zusatznutzen** im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ging der G-BA von zwei unterschiedlichen therapeutischen Ausgangssituationen aus: entweder Perampanel vs. Lamotrigin als *Add-on* zu einer Basistherapie oder Perampanel vs. Topiramat als *Add-on*, für den Fall, dass Lamotrigin die Basistherapie darstellt (G-BA, 2013h). Der pU wich in seinem Dossier von dieser Festlegung ab mit der Begründung, dass ein Vergleich mit Topiramat als *Add-on* zur Lamotrigin-Basistherapie nicht *zielführend* sei. Seine Entscheidung zum Zusatznutzen von Perampanel begründete der G-BA damit, dass sich aus dem Hersteller-Dossier mangels Daten keine Bewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten lasse. Alle vorgelegten Untersuchungen waren placebokontrolliert und allein nicht ausreichend für den geforderten Nachweis. Auch seien weder die direkten noch die indirekten Vergleichsanalysen vom pU adäquat durchgeführt worden, um einen Zusatznutzen erkennen zu lassen. Als Konsequenz nahm der pU das Arzneimittel aus dem Handel und beantragte eine erneute Nutzenbewertung.

Auch in der zweiten Nutzenbewertung vom 6. November 2014 fiel das Urteil des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Ungunsten des neuen Wirkstoffes aus (G-BA, 2014c). Nach dem Wegfall des Wirtschaftlichkeitskriteriums für die Vergleichstherapie bestimmte der G-BA eine neue, umfassende zweckmäßige Vergleichstherapie mit insgesamt zehn – sowohl patentierten als auch generischen – Wirkstoffen, bestehend aus Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure oder Zonisamid. Auch bei dieser erneuten modifizierten Bewertung sah der G-BA **den Zusatznutzen** von Perampanel gegenüber einer individuellen antiepileptischen Zusatztherapie mit einem der oben benannten Wirkstoffe als **nicht belegt** an.

Kosten

Aufgrund der Marktrücknahme im Jahr 2013 erfolgt keine Kostenanalyse.

11.15 Pixantron

Handelsname: Pixuvri®	Hersteller: CTI Life Sciences Ltd.
Indikation: Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphome	Markteinführung: Dezember 2012
ATC-Code: L01DB11	DDD: 9,64 mg
Darreichungsform: Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	

Bewertung: siehe Seite 86

Wirkstoff und Pharmakologie

Das Zytostatikum Pixantron wurde vor mehr als 20 Jahren entwickelt und zählt zur erweiterten Gruppe der Anthrazykline. Chemisch ähnelt es dem Anthracendion Mitoxantron. Anders als Anthrazykline und Mitoxantron ist es nur ein schwacher Topoisomerase-II-Hemmstoff, alkyliert aber direkt die DNA, bildet stabile DNA-Addukte und induziert Doppelstrangbrüche.

Zulassung und Präparat

Pixantron ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen mit Beschränkung auf die Dritt- und Viertlinientherapie zugelassen. Die Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur EMA erfolgte „bedingt“ bzw. unter den „besonderen Bedingungen“, dass weitere Nachweise für den Nutzen von Pixantron nachgeliefert werden müssen. Die EMA wird jährlich alle neuen Informationen prüfen und bewerten. Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg/m² Pixantron als Base an Tag eins, acht und 15 von bis zu sechs 28-Tage-Zyklen. Die Anwendung erfolgt als intravenöse Infusion unter Verwendung eines *In-Line*-Filters über einen Zeitraum von mindestens 60 Minuten.

Informationen zum Indikationsgebiet

Non-Hodgkin-Lymphome bilden eine biologisch und klinisch heterogene Gruppe lymphatischer Neoplasien. Im Gegensatz zu den Hodgkin-Lymphomen können bei ihnen keine für diese typischen Reed-Sternberg-Riesenzellen nachgewiesen werden. Non-Hodgkin-Lymphome gehen zu 90 Prozent von B-Lymphozyten aus. Je nach Malignität, Wachstumsgeschwindigkeit und Ausbreitungsart unterscheidet man niedrigmaligne (indolente) und hochmaligne (aggressive) Non-Hodgkin-Lymphome. Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist mit ca. einem Drittel aller Fälle und sieben Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr (DGHO, 2014a) die häufigste Entität. Es ist durch einen aggressiven klinischen Verlauf charakterisiert und entsteht meistens *de novo* und nur relativ selten sekundär im Verlauf eines weniger aggressiven (kleinzelligen) Lymphoms. Seltener vorkommende Non-Hodgkin-Lymphome sind die folliculären Lymphome, T-Zelllymphome, Marginalzelllymphome und Mantelzelllymphome.

Die anfänglichen Symptome sind fast immer schmerzlose Lymphknotenvergrößerungen an den Seiten des Halses. Zu den unspezifischen und manchmal nur geringen Beschwerden zählen Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit und eine erhöhte Infektanfälligkeit. Wesentlich seltener als beim Hodgkin-Lymphom treten sogenannte B-Symptome wie Fieber, Nachtschweiß oder Gewichtsabnahme auf. In etwa der Hälfte der Fälle wird eine Infiltration des Knochenmarks

beobachtet mit daraus folgender gestörter Blutbildung, die sich z.B. als Anämie oder Thrombopenie manifestiert (Kompetenznetz Maligne Lymphome, 2008).

Im Jahr 2010 erkrankten in Deutschland etwa 16.000 Personen an einem Non-Hodgkin-Lymphom, etwa 6.000 Personen starben daran. Auch wenn die Erkrankung schon im Kindesalter vorkommen kann, liegt das mittlere Erkrankungsalter bei Diagnosestellung bei Männern und Frauen um die 70 Jahre. Die Prognose der Non-Hodgkin-Lymphome ist vom Alter sowie von Typ und Ausbreitung der Erkrankung abhängig und mit relativen 5-Jahres-Überlebensraten von 67 Prozent sowohl bei Männern als auch bei Frauen generell eher gut. Einige, auch hoch maligne Erkrankungsformen, können inzwischen mit Aussicht auf Heilung behandelt werden (RKI & GEKID, 2013a).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Grundlage der bedingten Zulassung ist eine randomisierte, kontrollierte Studie, in der Pixantron zur Monotherapie von Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL) bei insgesamt 140 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem aggressivem NHL nach mindestens zwei vorherigen Chemotherapien bewertet wurde. Sie erhielten entweder Pixantron oder eine patientenindividuell vom Arzt bestimmte Monotherapie mit einer von sieben festgelegten Substanzen (Mitoxantron, Etoposid, Ifosfamid, Gemcitabin, Oxaliplatin, Vinorelbin oder Rituximab) (Pettengell et al., 2012). Mit Pixantron erreichten 20 Prozent der Patienten eine komplett Remission im Vergleich zu 5,7 Prozent im Vergleichsarm. Das mediane progressionsfreie Überleben verlängerte sich durch Pixantron signifikant um 2,7 Monate. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Pixantron waren febrile und nicht-febrile Neutropenien sowie Thrombozytopenien.

In einer weiteren Studie sollte die Nicht-Unterlegenheit eines Pixantron-basierten Regimes im Vergleich zu einem Doxorubicin-basierten Regime aufgezeigt werden (Herbrecht et al., 2013). Verglichen wurde die Behandlung mit Cyclophosphamid, Pixantron, Vincristin, Predniden und Rituximab (COPP-R Protokoll) mit der Kombination aus Cyclophosphamid, Hydroxydoxorubicin, Vincristin, Predniden und Rituximab (CHOP-R-Protokoll). Die Antwortrate des Pixantron-basierenden Regimes erwies sich dabei als niedriger, ebenso schlechter schnitt der neue Wirkstoff bei den harten patientenrelevanten Endpunkten (Gesamtüberlebenszeit, progressionsfreies Überleben) ab. *In puncto* Kardiotoxizität scheint Pixantron aber besser verträglich zu sein als Doxorubicin (Herbrecht et al., 2013).

Die Zulassung des Wirkstoffes ist mit der Bedingung verknüpft worden, dass bis Juni 2015 eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie mit Pixantron-Rituximab versus Gemcitabin-Rituximab bei Patienten mit aggressivem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom durchgeführt wird, bei denen die Erstlinien-Therapie mit CHOP-R versagt hat und die nicht geeignet sind für eine autologe Stammzelltransplantation (Zweitlinie) oder bei denen die autologe Stammzelltransplantation versagt hat (Dritt- oder Viertlinie).

Leitlinienempfehlungen

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom als größte Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome und die ihm verwandten Entitäten werden mit kurativem Anspruch behandelt (DGHO, 2014a). In der Erstlinientherapie ist das CHOP-R-Protokoll Goldstandard. Für Personen mit bereits vorgeschädigtem Herzen kann hier das Doxorubicin durch liposomales Doxorubicin oder durch Etoposid ersetzt werden (NCCN, 2014).

Bei Rezidiven erhalten Patienten unter 60–70 Jahren ohne Kontraindikationen eine autologe oder allogene Blutstammzelltransplantation. Patienten, die aufgrund ihrer Komorbidität oder ihres Alters für eine Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, werden mit Regimen behandelt, in denen Rituximab mit anderen Zytostatika als in CHOP kombiniert wird, z.B. mit Cisplatin und Cytarabin in R-DHAP oder mit Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid in R-ICE.

Im Falle eines erneuten Rezidivs können in den meisten Fällen die in der Erst- und Zweitlinie verwendeten Substanzen nicht mehr verwendet werden, z.B. Anthrazykline bei Erreichen der kumulativen Höchstdosis oder Rituximab bei einem Frührezidiv. Für die Dritt- und Viertlinientherapie existieren keine eindeutigen Empfehlungen für Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen. Hier ist vielmehr ein individuelles Behandlungsregime vorgesehen, was sowohl die Teilnahme an einer klinischen Studie, eine palliative Versorgung oder eine Monotherapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes bedeuten kann. Eine Stammzelltransplantation wird nicht empfohlen.

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) wertet den **Zusatznutzen** von Pixantron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als **nicht belegt** (G-BA, 2013i).

Derzeit stehen für die Behandlung der Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphome zahlreiche Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen zur Verfügung. Für die Monotherapie sind die Wirkstoffe Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Mitoxantron sowie, unter Berücksichtigung des Krankheitsstadiums, auch Cyclophosphamid im Einsatz. Für die Behandlung folliculärer Lymphome Grad III und IV ist der Wirkstoff Rituximab zugelassen. Für die Kombinationstherapie weisen u.a. die Wirkstoffe Etoposid, Methotrexat, Bleomycin sowie Ifosfamid eine Zulassung auf. Nach Angabe des G-BA wird für die Behandlung des mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphoms auf Basis relevanter Leitlinien für die Dritt- oder Viertlinientherapie keine eindeutige Empfehlung für einen der infrage kommenden Wirkstoffe oder Behandlungsregime gegeben. Der G-BA trifft die Auswahl einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse. Dieser sieht für die Dritt- und Viertlinienbehandlung die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes vor, vorausgesetzt, die entsprechenden Wirkstoffe kommen für eine erneute Therapie infrage. Hierbei können sowohl Mono- als auch die Kombinationstherapien eingesetzt werden.

Die Begründung seiner frühen Nutzenbewertung sieht der G-BA in erster Linie darin, dass die für den Nachweis eines Zusatznutzens vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene PIX301-Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie und den Versorgungsstand hinsichtlich der Vortherapien in Deutschland nicht abbildet. Gemessen an der Zulassung für die Anwendung in der Dritt- und Viertlinientherapie von rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-

Lymphomen ist die Einschränkung auf eine Monotherapie vor dem Hintergrund zu hinterfragen, dass es keine Standardtherapie gibt und patientenindividuell auch die Kombinationstherapie eine Option sein kann. Zudem sind einige der sieben in der Vergleichsgruppe verwendeten Wirkstoffe explizit nur für die Kombinationstherapie zugelassen und nur zwei von den sieben Wirkstoffen besitzen überhaupt in Deutschland für die in der Studie praktizierte Anwendung eine Zulassung. Die Vorbehandlung der Studienpopulation entspricht nicht dem Versorgungsstandard in Deutschland, da nur 55 Prozent der eingeschlossenen Patienten vorher mit Rituximab behandelt wurden, was in Deutschland Standard in der Erstlinien-Therapie ist. Auch gab es weniger Patienten mit Stammzelltransplantation in der Vorgeschichte als in Deutschland üblich.

Dieses spiegelt sich wieder in den Auflagen, mit denen die Europäische Arzneimittelagentur ihre Zulassung verknüpft hat: dass nämlich weitere Nutzenbelege für Pixantron bei Patienten vorgelegt werden müssen, die eine vorherige Behandlung mit Rituximab erhalten haben.

Kosten

Wirkstoff zu bewertendes Arzneimittel	Behandlungsmodus	Behandlungstage	(Jahres)Therapiekosten
Pixantron	In Zyklen: 1 Zyklus = 28 Tage Tag 1, 8, 15: 1 x täglich 50 mg/m ²	18	56.756,70 €
Vergleichstherapie			
Mitoxantron (Monotherapie)	In Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage Tag 1: 1 x täglich 14 mg/m ²	14 ¹	5.011,16 €
CHOP-Schema (Kombinationstherapie)	In Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage		
Cyclophosphamid	Tag 1: 1 x täglich 750 mg/m ²	8	539,60 €
Doxorubicin	Tag 1: 1 x täglich 50 mg/m ²	8	1.944,48 €
Vincristin	Tag 1: 1 x täglich 1,4 mg/m ²	8	199,44 €
Prednison	Tag 1-5: 1 x täglich 40 mg/m ²	40	361,55 €
			3.045,07 €
CHOP-R-Schema (Kombinationstherapie)	In Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage		
Cyclophosphamid	Tag 1: 1 x täglich 750 mg/m ²	8	539,60 €
Doxorubicin	Tag 1: 1 x täglich 50 mg/m ²	8	1.944,48 €
Vincristin	Tag 1: 1 x täglich 1,4 mg/m ²	8	199,44 €
Prednison	Tag 1-5: 1 x täglich 40 mg/m ²	40	361,55 €
Rituximab	Tag 1: 1 x täglich 375 mg/m ²	8	23.077,44 €
			26.122,51 €

Dosis-Berechnung mit einer Körperoberfläche (KOF) von 1,73 m²

¹ Ausgehend von einer kumulativen Gesamtdosis von maximal 200 mg Mitoxantron.

Tabelle 40: Jahrestherapiekosten von Pixantron und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen).

11.16 Rilpivirin

Handelsname: Edurant®	Hersteller: Janssen Cilag
Indikation: Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1	Markteinführung: Januar 2012
ATC-Code: J05AG05	DDD: 25 mg
Darreichungsform: Filmtablette	

Bewertung: siehe Seite 90

Wirkstoff und Pharmakologie

Die Humanen Immundefizienz-Viren (HIV) gehören zu den lymphotropen Primaten-Lentiviren aus der Familie der Retroviren. Dabei enthalten die einzelnen Viruspartikel je zwei RNA-Stränge, umschlossen von einem Capsid-Protein (p24) und einer Lipidmembran mit Hüllproteinen (gp120, gp41) (RKI, 2013). Eine infizierte Zelle ist grundsätzlich während ihrer gesamten Lebenszeit in der Lage, neues Virus zu produzieren, da die virale RNA durch eine viruseigene Reverse Transkriptase in provirale DNA umgeschrieben und nach dem Transport in den Zellkern durch eine virale Integrase in das Zellgenom integriert wird (RKI, 2013).

Der Wirkstoff Rilpivirin ist ein Diarylpyrimidin aus der pharmakotherapeutischen Gruppe der nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI). Die Wirkung beruht dabei auf der nicht-kompetitiven Hemmung von viruseigener Reverse Transkriptase.

Zulassung und Präparat

Edurant® wurde im November 2011 europaweit zugelassen und kann seither für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml eingesetzt werden. Die Gabe erfolgt grundsätzlich als Kombinationstherapie mit anderen antiretroviren Arzneimitteln (beispielsweise mit Emtricitabin und Tenofovir oder Zidovudin und Lamivudin). Vor der Anwendung sind die Ergebnisse eines genotypischen Resistenztests zu berücksichtigen (Janssen Cilag, 2014b). Die empfohlene Dosierung von Edurant® ist eine Filmtablette (25 mg) einmal täglich zu einer Mahlzeit.

Im selben Monat erfolgte die Zulassung für das fixe Kombinationspräparat Eviplera®, bestehend aus 200 mg Emtricitabin, 25 mg Rilpivirin und 245 mg Tenofovirdisoproxil (Gilead, 2014). Eviplera® ist sowohl für antiretroviral-therapienaiive wie auch für antiretroviral-therapieerfahrene Patienten zugelassen. Bei der letztgenannten Patientengruppe müssen neben den Ergebnissen des genotypischen Resistenztests auch historische Resistenzdaten berücksichtigt werden. Auch hier erfolgt die einmal tägliche Einnahme von Eviplera® zu einer Mahlzeit.

Informationen zum Indikationsgebiet

Bei den HI-Viren werden in die Klassen HIV-1 und HIV-2 unterschieden, die wiederum in verschiedene Untergruppen (M, N, O und P)¹ sowie Subtypen (A bis K) unterteilt werden können. Eine Koinfektion mit verschiedenen HIV-Subtypen kann dazu führen, dass rekombinante Formen entstehen, die *circulating recombinant forms* (CRFs) genannt werden. Mittlerweile lassen sich beim Menschen von HIV-1 neun Subtypen in der Gruppe M und mindestens 15 CRF identifizieren. In die Gruppe M von HIV-1 fallen mehr als 90 Prozent aller HIV-Infektionen, in Europa ist Subtyp B der vorherrschende Subtyp. HIV-2 findet sich überwiegend in Westafrika (RKI, 2013). Das Virus wird entweder durch Blut oder andere infektiöse Körperflüssigkeiten (Sperma, Vaginalsekret, Flüssigkeitsfilm auf der Darmschleimhaut) übertragen. Neben dem ungeschützten Sexualkontakt sind die parenterale Übertragung sowie die Übertragung von der Schwangeren auf ihr Kind (in der Regel während der Geburt und durch das Stillen) die häufigsten Infektionswege (RKI, 2013). Hat eine Infektion stattgefunden, können spezifische Antikörper gegen HIV in der Regel zwei bis zehn Wochen nach erfolgter Infektion nachgewiesen werden. Ein Teil der Infizierten weist ein unspezifisches akutes grippeähnliches Krankheitsbild auf. Nach der Akutphase kann der infizierte Patient über Monate oder Jahre ein symptomfreies oder symptomarmes Stadium durchlaufen, wobei sich die Symptome einer chronischen HIV-Infektion in der Regel als unspezifische Störungen des Allgemeinbefindens (Haut- und Schleimhautveränderungen, gastrointestinale Beschwerden) manifestieren (RKI, 2013).

AIDS (*Acquired Immuno-Deficiency Syndrome*) als Endstadium einer HIV-Erkrankung ist durch erhöhte Anfälligkeit gegen opportunistische Erreger, d.h. Mikroorganismen, die nur bei einer Abwehrschwäche pathogen sind, sowie ein vermehrtes Auftreten maligner Tumoren (Kaposi-Sarkomen) und Störungen des Nervensystems charakterisiert (Mutschler et al., 2008).

Nach Angaben der WHO waren Ende 2013 weltweit 35 Mio. Menschen mit dem HI-Virus infiziert (WHO, 2015). Die Zahl der derzeit in Deutschland mit einer HIV-Infektion lebenden Menschen liegt bei etwa 80.000 und stellt im europäischen Vergleich eine eher niedrige Prävalenz dar. Hierzulande sind HIV-Infektionen bislang auf bestimmte Hochrisiko-Bevölkerungsgruppen beschränkt geblieben (Männer mit gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten, Personen mit Herkunft aus Ländern mit hoher Verbreitung von HIV in der Allgemeinbevölkerung, den sogenannten Hochprävalenzregionen sowie i.v.-Drogen-Konsumenten) (RKI, 2014b).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Evidenz zur Sicherheit und Wirksamkeit liefern die 48-Wochen-Daten von zwei randomisierten, doppelblinden Studien der Phase III. In der ersten Studie um Cohen et al. (2011, THRIVE) wurde an insgesamt 680 antiretroviral-therapienaiven Patienten die Nicht-Unterlegenheit von Rilpivirin (25 mg einmal täglich) im Vergleich zu Efavirenz (600 mg einmal täglich) untersucht. Das Basisregime wurde patientenindividuell zusammengestellt und enthielt Tenofovirdisoproxil + Emtricitabin, Zidovudin +

¹ „Sowohl HIV-1- als auch HIV-2-Isolate werden je nach ihrer phylogenetischen Verwandtschaft in Gruppen eingeteilt, die nach heutigem Wissensstand jeweils aus einer separaten *cross-species* Übertragung vom Affen auf den Menschen entstanden sind. Für HIV-2 handelt es sich dabei um die sieben Gruppen A, B, C, D, E, F und G, von denen aber nur A und B zu einer nennenswerten Anzahl an Infektionen führen. HIV-1 wird in die drei Gruppen M, N und O eingeteilt. Die genetische Heterogenität zwischen den jeweiligen Gruppen beider HIV-Typen liegt bei ca. 30 bis 35.“ (Gerhardt, 2006, S. 18/19).

Lamivudin oder Abacavir + Lamivudin. Primärer Endpunkt dieser Studie war die Anzahl der Patienten mit einer Viruslast unter 50 Kopien/ml nach 48 Wochen. In dieser Studie erwies sich Rilpivirin gegenüber Efavirenz im primären Endpunkt als nicht unterlegen (86 Prozent vs. 82 Prozent). Der Anstieg der CD4-Zellzahlen – ein Indiz für den Status im Immunsystem – war ebenfalls in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Zwar waren behandlungsbedingte Nebenwirkungen wie Hauterscheinungen, Schwindel und erhöhte Lipidwerte unter dem neuen NNRTI seltener als unter der etablierten Therapie (16 Prozent vs. 31 Prozent), der besseren Verträglichkeit steht allerdings auch eine höhere virologische Versagerrate (*Non-Response*) als unter Efavirenz gegenüber (7 Prozent vs. 5 Prozent). Auch traten unter Rilpivirin mehr Resistenzen und Kreuzresistenzen gegenüber den im Behandlungsregime enthaltenen antiviralen Substanzen (Tenofovirdisoproxilfumarat plus Emtricitabin, Zidovudin plus Lamivudin oder Abacavir plus Lamivudin) auf als unter Efavirenz. Diese Ergebnisse werden durch die Studie von Porter et al. (2015) erhärtet, die die Resistenzentwicklung der fixen Kombination (Emtricitabin, Rilpivirin und Tenofovirdisoproxil) untersuchten. Die zweite Studie wies ein anderes Basisregime (Rilpivirin und Efavirenz, jeweils in Kombination mit den beiden Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren Tenofovir und Emtricitabin) auf, war jedoch vom Studiendesign mit der THRIVE-Studie identisch und lieferte nahezu vergleichbare Ergebnisse (Molina et al., 2011). Die gepoolte Analyse der beiden Studien ergab, dass nach 96 Wochen die Viruslast bei 84 Prozent der mit Rilpivirin und bei 80 Prozent der mit Efavirenz behandelten Patienten unter der Nachweisgrenze von 50 Viruskopien/ml lagen (Molina et al., 2014). Ergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit von Rilpivirin waren sowohl für ältere als auch für jüngere Patienten gleich (Ryan et al., 2013).

Die zugelassene Fixkombination bietet eine bessere Therapiesicherheit durch eine höhere Patientenzufriedenheit und einer daraus resultierenden höheren Adhärenz (Brunetta et al., 2015). Daten zur Sicherheit, Wirksamkeit und Verträglichkeit der Fixkombination gegenüber eines weiteren *Single-Tablet*-Regimes, bestehend aus Efavirenz + Emtricitabin + Tenofovir, in antiretroviral-therapienaiven Patienten lieferte u.a. die Studie um Cohen et al. (2014). In Behandlungswoche 48 bewiesen beide Regime über die Gesamtpopulation vergleichbare (nicht-unterlegene) Therapieeffekte; statistisch relevante Unterschiede zugunsten des Rilpivirin-Regimes fanden sich lediglich für Patienten mit einer Ausgangsviruslast von weniger als 100.000 Viruskopien/ml (88,8 Prozent vs. 81,6 Prozent).

Als sehr häufige Nebenwirkungen von Rilpivirin wurden in den o.g. Studien erhöhte Werte des Gesamtcholesterols und des LDL-Cholesterols sowie Kopfschmerzen und Übelkeit beschrieben.

Leitlinienempfehlungen

Das Ziel der antiretroviralnen Therapie (ART) ist es, durch Hemmung der HIV-Replikation nicht nur infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, sondern auch die Krankheitsprogression zu vermindern, eine Rekonstitution der zellulären Immunität zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren (DAIG, 2014). Da eine ART in der Regel lebenslang eingenommen werden muss, richtet sich die Auswahl der Medikamentenkombination nach der Lebenssituation, den Ko-Infektionen und Morbiditäten der betroffenen Person sowie dem Nebenwirkungsprofil. Nur eine dauerhafte Reduktion der Viruslast auf unter 50 RNA-Kopien/ml können Resistenzentwicklung und konsekutives Therapieversagen nachhaltig verhindern (DAIG, 2014). Die Frage nach einer Behandlungsindikation richtet sich nach

verschiedenen Kriterien (symptomatisch, asymptomatisch, CD4+-Zellzahl, CD8+-Zellzahl, Plasmavirämie, Wunsch des Patienten nach Senkung der Infektiosität, chronische Hepatitis B- und/oder C-Ko-Infektion, höheres Lebensalter, rasches Absinken der CD4-Zellen) (DAIG, 2014).

Für die Therapie der HIV-Infektion stehen eine Reihe von Wirkstoffen zur Verfügung, deren Wirksamkeit auf der Interaktion mit unterschiedlichen *drug targets* beruht. Die Substanzen lassen sich dabei in folgende Gruppen einteilen: Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI bzw. NtRTI), nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Ritonavir- oder Cobicistat-geboosterte Protease-Inhibitoren („PI/r“ bzw. „PI/c“) und Integrase-inhibitoren (INI).

Tabelle 41 gibt einen Überblick der von der DAIG-Leitlinie empfohlenen Wirkstoffkombinationen, in denen auch Ritonavir empfohlen wird.

Kombinationspartner 1	Kombinationspartner 2
Nukleosid-/ Nukleotidkombinationen empfohlen: - Tenofovir/Emtricitabin - Abacavir/Lamivudin ¹ Alternative: - Tenofovir/Lamivudin	NNRTI empfohlen: - Efavirenz ² - Nevirapin ³ - Rilpivirin ⁴ PI empfohlen: - Atazanavir/r - Darunavir/r - Lopinavir/r Alternative - Fosamprenavir/r INI Empfohlen: - Dolutegravir - Raltegravir - Elvitegravir/c (+ Tenofovir DF/Emtricitabin)

¹Einsatz nach negativem Screening auf HLA-B*5701, Einsatz mit Vorsicht bei Plasmavirämie >100.000 Kopien/mL und hohem kardiovaskulärem Risiko (Framingham-Score >20%/10 Jahre).

²Kein Einsatz bei Schwangerschaft und bei Frauen mit Schwangerschaftswunsch.

³Einsatz mit Vorsicht bei bestehender Lebererkrankung, Männern mit mehr als 400 CD4+ T-Zellen/µl bzw. bei Frauen mit mehr als 250 CD4+ T-Zellen/µl.

⁴Cave: Nicht bei HIV-RNA >100.000 K/mL (keine Zulassung).

Quelle: DAIG (2014), S. 18

Tabelle 41: Bevorzugte Kombinationen in der Therapie der HIV-Infektion

Neben antiretroviralen Stoffen ist auch eine medikamentöse Therapie der bei diesen Patienten häufig zusätzlich auftretenden, schweren Infektionskrankheiten (opportunistischen Infektionen) notwendig. Diese beruhen auf dem HIV-bedingten Defekt der zellulären Immunfunktion, insbesondere einer Zerstörung der T-Helfer-Zellen (Mutschler et al., 2008).

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Rilpivirin bzw. seine fixe Kombination, bestehend aus Emtricitabin, Rilpivirin und Tenofovirdisoproxil durchliefen als erste antiretrovirale Wirkstoffe zur Behandlung der HIV-Infektion die frühe Nutzenbewertung¹. Der G-BA sah für den Wirkstoff Rilpivirin (als Einzelsubstanz) in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Infektionen mit dem HIV-Virus Typ 1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml einen **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanalogen (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)) (G-BA, 2012e).

Zur Beantwortung der Fragestellung hatte der pU in seinem Dossier die Metaanalyse der Ergebnisse von drei randomisierten kontrollierten Studien vorgelegt (Studie C204, ECHO, THRIVE). Bei nach Geschlecht getrennter Betrachtung ergab sich aus den Woche-48-Daten für Männer ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Rilpivirin, nicht jedoch für Frauen. Die Woche-96-Daten zeigten bereits eine Abschwächung des Subgruppenunterschieds für das Merkmal „Geschlecht“ in Bezug auf die Effektgröße und den Effektunterschied zwischen der Rilpivirin- und Efavirenz-Gruppe. Nach dieser Zeit konnte in der Gesamtgruppe (Männer und Frauen) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Aus diesem Grund lag nach Auffassung des G-BA für den Endpunkt "Virologisches Ansprechen (Viruslast)" für Rilpivirin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Zwar konnten Nebenwirkungen unter der Therapie mit Rilpivirin – teils statistisch nicht signifikant – verringert werden (Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Ereignisse), dies führte jedoch nicht zu einer relevanten Verbesserung der Lebensqualität (G-BA, 2012e).

In der Gesamtbetrachtung gelangte der G-BA zu dem Entschluss, dass der Zusatznutzen des Arzneimittels als gering einzustufen sei, da „auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und keine bedeutsame Vermeidung nicht-schwerwiegender Nebenwirkungen“ vorlag. Eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen sei daher nicht gerechtfertigt (G-BA, 2012e).

Bei der Bewertung der Fixkombination, bestehend aus Emtricitabin, Rilpivirin und Tenofovirdisoproxil, kam der G-BA bei der Gesamtschau der Ergebnisse zu gleichen Urteilen. Auch hier konstatierte der Ausschuss für die neue Fixkombination gegenüber Efavirenz in Kombination mit Tenofovir plus Emtricitabin einen **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** (G-BA, 2012f).

¹ Weitere Wirkstoffe folgten, darunter die fixe Kombination, bestehend aus Elvitegravir + Cobicistat + Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil (2013), Cobicistat als Monotherapie (2014), Dolutegravir als Monotherapeutikum (2014) und seine fixe Kombination, bestehend aus Dolutegravir + Abacavir + Lamivudin (2014).

Im Jahr 2014 durchlief die Fixkombination eine erneute Nutzenbewertung für die Erweiterung des Indikationsgebiets um antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne HIV-1 Mutationen, die bekanntermaßen mit Resistzenzen assoziiert sind. Für diese Indikation sah der G-BA den **Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle antiretrovirale Therapie) als **nicht belegt** an. Da der pU die durch den G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie in seinem Arzneimitteldossier nicht berücksichtigte, fehlen die entsprechenden Daten, um den Zusatznutzen bewerten zu können (G-BA, 2014d).

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Rilpivirin	1 x täglich 25 mg	360	5.068,20 €
Vergleichstherapie			
Efavirenz	1 x täglich 600 mg	360	5.057,80 €

Tabelle 42: Jahrestherapiekosten von Rilpivirin und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen).

11.17 Ruxolitinib

Handelsname: Jakavi®	Hersteller: Novartis Pharma
Indikation: Splenomegalie/ Symptome der Myelofibrose	Markteinführung: September 2012
ATC-Code: L01XE18	DDD: 30 mg
Darreichungsform: Tablette	

Bewertung: siehe Seite 94

Wirkstoff und Pharmakologie

Ruxolitinib gehört zur Wirkstoffgruppe der Proteinkinase-Inhibitoren. Bei Myelofibrose-Patienten sind eine Dysregulation bzw. Überaktivierung der JAK-STAT-Signalweiterleitung¹ und damit einhergehend eine Dysregulation der Hämatopoese sowie der Funktion des Immunsystems ursächlich (G-BA, 2013j). Die Blutbildung findet mit Fortschreiten der Erkrankung immer mehr in Leber und Milz statt. Durch selektive Hemmung der Janus-assoziierten Kinasen JAK1 und JAK2, die bei der Hämatopoese und im Immunsystem eine wichtige Rolle spielen, wird mit Ruxolitinib der JAK-STAT-Signalweg unterbrochen bzw. deaktiviert. Als Folge der Hemmung wird die Aktivität der ektopen Blutbildung in Leber und Milz herabgesetzt, wodurch beide Organe an Größe verlieren (Tefferi et al., 2011; Novartis, 2015c).

Zulassung und Präparat

Im August 2012 erteilte die EMA die Zulassung für Ruxolitinib als *Orphan Drug* zur Therapie der seltenen Leukämie-Form Myelofibrose. Anwendungsgebiete des Wirkstoffes sind die krankheitsbedingte Splenomegalie (Vergrößerung der Milz) oder Symptome bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch: chronische idiopathische Myelofibrose) (PMF), Post-Polyzythaemia-vera-Myelofibrose (PPV-MF) oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose (PET-MF) sowie die Polyzythaemia vera, die resistent gegenüber Hydroxycarbamid sind oder dieses Mittel nicht vertragen (Novartis, 2015c). Die Anfangsdosis von Ruxolitinib ist abhängig vom Krankheitsbild und der Thrombozytenzahl im Plasma zu Behandlungsbeginn. Die maximale Dosis liegt bei 25 mg zweimal täglich (Novartis, 2015c).

Informationen zum Indikationsgebiet

Myelofibrose zählt zu den Bluterkrankungen. Sie beruht auf einer Fehlfunktion der hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark. Die Myelofibrose kann primär oder sekundär als Folge einer essentiellen Thrombozytopenie oder Polyzythämia vera auftreten. Da die Differenzierung nur hinsichtlich ihrer unterschiedlichen Entstehung relevant ist, wird im Folgenden ausschließlich von einer Myelofibrose (MF) gesprochen.

Das blutbildende Knochenmark wird zunehmend durch Bindegewebe ersetzt (Verfaserung oder Fibrosierung). Die Stammzellveränderung im Knochenmark führt zur Bildung von zu vielen Leukozyten und Thrombozyten (Leukozytose und Thrombozytose), so dass sich im weiteren Verlauf einer Myelofibrose vermehrt unreife Vorläuferzellen sowie krankhaft geformte Blutzellen finden. Es kommt zu einer Auslagerung der Hämatopoese (in erster Linie in Milz und Leber). Diese ist ursächlich für die

¹ JAK steht für Janusinkinase und STAT für signal transducers and activators of transcription.

Vergrößerung der entsprechenden Organe (Splenomegalie und Hepatomegalie) und kann bei progressivem Krankheitsverlauf zu einem Milzinfarkt führen (G-BA, 2013j).

Im initialen Stadium ist die Myelofibrose meist asymptomatisch, wobei Veränderungen des Blutbildes (hierbei am häufigsten eine Thrombozytose und bzw. oder Anämie) erste Hinweise gibt. Schreitet die Erkrankung weiter voran, entwickeln sich durch die zunehmende Fibrose und Verdrängung der normalen Blutbildung Zeichen der ineffektiven Hämatopoese (Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, LDH-Erhöhung) und Allgemeinsymptome (Leistungsminderung, Fieber, Nachtschweiß, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust) sowie andere körperliche Beeinträchtigungen durch die extramedulläre Hämatopoese (Splenomegalie, Hepatomegalie, Knochenschmerzen) (DGHO, 2014). Der klinische Verlauf von Patienten mit MF ist heterogen und Aussagen bezüglich einer mittleren Überlebensdauer – in der Literatur werden 3,5 bis zehn Jahre angegeben – sind nur unter Vorbehalt möglich (DGHO, 2014). Die Unterscheidung zwischen einer chronischen MF, einer akuten Myelofibrose und einer Myelodysplasie mit Myelofibrose ist klinisch relevant, da die akute Myelofibrose und die Myelodysplasie mit Myelofibrose mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert sind (DGHO, 2014).

Wie die Myelofibrose zählt auch die Polycythaemia vera als seltene Krankheit zu den *Myeloproliferativen Neoplasien*. Unter diesem Begriff wird eine Reihe von Krankheiten zusammengefasst, die mit einer gesteigerten Neubildung von Blutzellen im Knochenmark einhergehen. In der Regel werden bei dieser Erkrankung alle drei Blutzellarten übermäßig produziert, wobei die Überproduktion in erster Linie die roten Blutkörperchen betrifft. Die Krankheit ist zu Beginn meist symptomlos und verursacht erst im weiteren Verlauf Beschwerden wie Durchblutungsstörungen an den Händen und Füßen, Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen, Juckreiz, insbesondere nach heißem Duschen oder Baden (aquagener Pruritus), Rötung von Gesicht, Armen und Beinen und bzw. oder Schmerzen in Armen und Beinen. Häufig vergrößert sich die Milz und löst schmerzhafte Beschwerden im Oberbauch aus.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Basis für die Zulassung von Ruxolitinib sind die Ergebnisse zweier Phase-III-Studien (COMFORT-I und COMFORT-II), in denen der Wirkstoff an insgesamt 528 Myelofibrose-Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko untersucht wurde. In der ersten placebokontrollierten Studie COMFORT-I wurden 309 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten über 24 Wochen zweimal täglich oral Ruxolitinib (15 oder 20 mg) oder Placebo (Verstovsek et al., 2012). Das mediane Milzvolumen der in diese Studie eingeschlossenen Patienten lag zu Studienbeginn bei über 2.500 cm³ und war somit um das Zehnfache größer als das normale Milzvolumen von 200 cm³. Primärer Endpunkt dieser Studie war das Ansprechen, definiert als Anteil der Patienten, die nach Woche 24 eine Reduktion des Milzvolumens um mindestens 35 Prozent im Vergleich zum Ausgangswert erreicht hatten. Den primären Endpunkt erreichten 41,9 Prozent der Patienten aus dem Verum-Arm im Vergleich zu 0,7 Prozent unter Placebo. Darüber hinaus konnte unter dem Wirkstoff im Vergleich zur Scheinmedikation eine signifikante Senkung des Symptomen-Scores (beispielsweise im Hinblick auf Müdigkeit, Schwäche, Bauchschmerzen, Kachexie, Gewichtsverlust, Juckreiz, nächtliche Schweißausbrüche und Knochenschmerzen) erzielt werden (45,9 Prozent vs. 5,3 Prozent). Unter den Patienten, die Ruxolitinib erhielten, waren Anämie (45,2 Prozent), Thrombozytopenie (12,9 Prozent) und Neutropenie (7,1 Prozent) die häufigsten diagnostizierten schweren Nebenwirkungen der

Behandlung. Eine Subgruppen-Analyse aus COMFORT-I demonstrierte die Effektivität (Reduzierung des Milzvolumens) des Wirkstoffes – unabhängig vom Krankheitsbild bzw. der Ausgangssituation (u.a. PMF, PPV-MF oder PET-MF, Alter, IPSS (*International Prognostic Scoring System*)-Risiko, JAK2 V617F-Mutation) (Verstovsek et al., 2013).

In der zweiten Studie (COMFORT-II) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie (BAT), bestehend aus Hydroxycarbamid und Glucocorticoide (als Mono- oder Kombinationstherapie) oder Nicht-Behandlung, verglichen. In die Studie eingeschlossen wurden 219 Patienten, von denen 146 Patienten zweimal täglich Ruxolitinib (15 oder 20 mg p.o.) erhielten. Primärer Endpunkt dieser Studie war das Ansprechen, definiert als Anteil der Patienten, die nach Woche 48 eine Reduktion des Milzvolumens um mindestens 35 Prozent im Vergleich zum Ausgangswert erreicht hatten (Harrison et al., 2012). 28 Prozent der Patienten aus der Verum-Gruppe erreichten den primären Endpunkt, aus der BAT-Gruppe hingegen keiner. Die mediane Dauer bis zu einer Reduktion der Milzgröße um mindestens 35 Prozent betrug in der COMFORT-II-Studie 12,3 Wochen. Um ein Ansprechen definitiv beurteilen zu können, sollte die Therapie über sechs Monate fortgesetzt werden. Sicherheit, Effektivität und Wirksamkeit des *Orphan Drug* werden auch durch *Follow-Ups* erhärtet (Verstovsek et al., 2013; Verstovsek et al., 2015; Cervantes et al., 2013, Passamonti et al., 2014).

Neuere Untersuchungen zeigen, dass die Therapie mit Ruxolitinib den Stoffwechsel- und Ernährungszustand (Mesa et al., 2015) sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Harrison et al., 2013) der betroffenen Patienten verbessern kann. Auch spielt der MF-Mutationstyp eine Rolle, wenn es um die klinische Wirksamkeit von Ruxolitinib geht (Guglielmelli et al., 2014).

In einer offenen Phase-III-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib im Vergleich zu Hydroxycarbamid bei Patienten (n = 222) mit Polycythaemia vera untersucht, die nicht ausreichend auf Hydroxycarbamid angesprochen haben oder dieses Mittel nicht vertragen (Vannucchi et al., 2015). Der primäre Endpunkt dieser Studie war sowohl die Anzahl der Patienten mit kontrolliertem Hämatokrit-Wert bis Woche 32 als auch die Anzahl der Patienten mit einer 35prozentigen Verringerung des Milzvolumens in Woche 32. Den primären Endpunkt erreichten 21 Prozent aus dem Verum-Arm im Vergleich zu einem Prozent aus dem Kontroll-Arm ($p < 0,001$) (kontrollierter Hämatokrit-Wert: 60 Prozent (Verum) vs. 20 Prozent (Kontrolle); Verkleinerung der Milz um 35 Prozent: 38 Prozent (Verum) vs. 1 Prozent (Kontrolle); komplette Remission: 24 Prozent (Verum) vs. 9 Prozent (Kontrolle)). Insgesamt erwies sich Ruxolitinib signifikant überlegen gegenüber der Standardtherapie, verbunden mit häufiger auftretenden Nebenwirkungen wie Anämien 3. Und 4. Grades (2 Prozent vs. 0 Prozent), Thrombozytopänie (5 Prozent vs. 4 Prozent) sowie Herpes zoster-Infektionen (6 Prozent vs. 0 Prozent). Thromboembolische Ereignisse wurden hingegen im Kontroll-Arm häufiger registriert (sechs Patienten vs. einem Patient im Verum-Arm). Die Ergebnisse der Phase-III-Studie erhärteten somit die Daten aus einer Phase-II-Studie um Verstovsek et al. (2014).

Leitlinienempfehlungen¹

Grundsätzlich richtet sich die Therapie der Myelofibrose nach dem Risiko und dem Alter des Patienten. Die Beobachtungsstrategie (*Watch & Wait*) gilt dabei für Patienten mit niedrigem Risiko für ein schnelles Fortschreiten der Erkrankung und ohne klinische Probleme. Die allogene Stammzelltransplantation (alloSHT) – entweder mit einem Familien- oder einem Fremdspender durchgeführt – ist nach wie vor die einzige Therapie mit kurativem Charakter, die jedoch mit einer nicht unerheblichen Morbidität und einer transplantationsassoziierten Mortalität von 20 bis zu 30 Prozent belastet ist (DGHO, 2014). Aufgrund der schlechten Prognose sollte die alloSHT insbesondere Risikopatienten vorbehalten bleiben, wenn diese in einem transplantationsfähigen Zustand und nicht älter als 70 Jahre sind. Bei den Patienten, bei denen eine Stammzelltransplantation nicht möglich ist, kann aktuell nur eine problemorientiert-palliative Therapie mit dem Ziel einer Besserung einzelner Symptome angeboten werden. Die DGHO erwähnt den oralen JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib als *erste zugelassene, effektive und gut verträgliche medikamentöse Therapie für die Behandlung der primären Myelofibrose (PMF) bzw. der post-PV-/post-ET-Myelofibrose* in ihrer Leitlinie. So werden durch Ruxolitinib insbesondere die krankheitsassoziierten Symptome und die Splenomegalie positiv adressiert. (DGHO, 2014).

Vor der Zulassung von Ruxolitinib war die Gabe von Hydroxycarbamid (Hydroxyurea) die medikamentöse Standardtherapie zur Behandlung einer MF-bedingten Splenomegalie. Fallberichten zufolge kann insbesondere bei den betroffenen MF-Personen mit ausgeprägter Leukozytose aber noch hinreichender oder erhöhter Thrombozytenzahl mit einer Wirkstoff-Kombination, bestehend aus Hydroxycarbamid + Ruxolitinib, die Leukozytenzahl gut kontrolliert werden. Über eine medikamentöse Therapie hinaus kommt außerdem eine Splenektomie bzw. eine Milzbestrahlung infrage. Gerade das operative Verfahren hat zwar die höchste Morbiditäts- und Mortalitätsrate, dennoch konnte nach einem Jahr für 76 Prozent der Patienten ein palliativer Nutzen der Splenektomie, d.h. Besserung des Allgemeinbefindens und fehlende Beschwerden aufgrund der Milzvergrößerung, belegt werden (DGHO, 2014). Zur Behandlung einer therapiebedürftigen Anämie werden Glucocorticoide eingesetzt, die bei ca. einem Drittel der Patienten ein Ansprechen erzielen, häufig handelt es sich allerdings dabei um einen kurzfristigen Effekt. Als Alternative steht eine Erythropoetin-Behandlung zur Diskussion unter der 20-25 Prozent der Fälle eine komplette Remission erfahren oder aber die Gabe von Androgenen wie Danazol (ein Ansprechen der Anämie kann in ca. 50 Prozent der behandelten Fälle erwartet werden) (DGHO, 2014).

Neben den aufgeführten Wirkstoffen werden derzeit weitere Substanzen zur Behandlung der Myelofibrose im *Off-Label Use* eingesetzt. Hierzu gehören neben immunmodulatorischen Substanzen wie (PEG-)Interferon α , Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid auch Everolimus und Histon-Deacetylase-Inhibitoren wie Givinostat und Panobinostat.

¹ Da sich die Therapie der beiden Erkrankungen gleicht, soll im hier nur auf die Therapie der Erstindikation eingegangen werden.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

In der Indikation der chronisch myeloproliferativen Erkrankungen durchlief der Wirkstoff Ruxolitinib gleich zweimal hintereinander eine frühe Nutzenbewertung. In seinem ersten Beschluss vom 7. März 2013 betrachtete der G-BA das Ausmaß des **Zusatznutzens als gering**. Laut Aussage des Ausschusses handele es sich um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, da eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung (Endpunkt „Morbidität“) erreicht wird (G-BA, 2013j).

Zwischenzeitlich hatte der Umsatz des Medikaments die im AMNOG festgelegte Umsatzgrenze von 50 Mio. Euro überschritten, so dass ein erneutes Verfahren eingeleitet werden musste. Als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose, Post-Polyzythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose diente in diesem Verfahren eine Best Supportive Care (BSC). Darunter wird eine Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der G-BA konstatierte in seinem zweiten Beschluss vom 6. November 2014 bzgl. Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber BSC einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich zwar weder in der Primäranalyse noch in der geplanten 3-Jahres-Auswertung ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ruxolitinib. Die Ergebnisse aus ergänzenden *post-hoc*-Analysen der Datenschnitte vom 01.03.2011 und vom 05.04.2013 zeigten allerdings signifikante Ergebnisse zugunsten von Ruxolitinib (G-BA, 2014e). Möglicherweise wird der wahre Effekt von Ruxolitinib noch unterschätzt, da die Auswirkungen des Verum aufgrund der *Intention-to-treat*-Auswertungsmethode auch im Kontroll-Arm der Studie berücksichtigt wurden. Auch ist nach Auffassung des G-BA eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome patientenrelevant. Die unter der Behandlung mit Ruxolitinib auftretenden Nebenwirkungen werden zwar als für die Patienten bedeutend, aber überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft (G-BA, 2014e).

Die Nutzenbewertung in der Indikation Polycythaemia vera steht derzeit noch aus, die Beschlussfassung wird Mitte Oktober erwartet.

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Ruxolitinib	2 x täglich 20 mg	360	55.005,43 €

Tabelle 43: Jahrestherapiekosten von Ruxolitinib (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen) für alle Indikationsbereiche

11.18 Tegafur + Gimeracil + Oteracil

Handelsname: Teysuno®
Indikation: Magenkarzinom
ATC-Code: L01BC73
Darreichungsform: Hartkapsel

Hersteller: Nordic Pharma
Markteinführung: Juli 2012
DDD: 67,5 mg bezogen auf Tegafur

Bewertung: siehe Seite 98

Wirkstoff und Pharmakologie

Bei dem Fertigarzneimittel Teysuno® handelt es sich um ein Kombinationspräparat mit festgelegter Dosis aus drei Wirkstoffen: Tegafur, das nach Absorption in den Antikrebswirkstoff 5-FU umgewandelt wird, Gimeracil, ein Dihydropyrimidindehydrogenase-(DPD)-Hemmer, um den Abbau von 5-FU im Körper zu verhindern, und Oteracil, ein Orotatphosphoribosyltransferase-(OPRT)-Hemmer, der die Aktivität von 5-FU in der normalen Magen-Darm-Mukosa herabsetzt (Nordic Pharma, 2013).

Nach Capecitabin steht mit Tegafur nun ein zweites oral einsetzbares 5-Fluorouracil-Prodrug zur Verfügung. Die zytostatische Wirkung des Antimetaboliten 5-FU beruht neben seiner strukturellen Ähnlichkeit mit der Pyrimidinbase Uracil und dem damit verbundenen Einbau als falscher Baustein in die RNA auch auf der Hemmung des Schlüsselenzyms Thymidilat-Synthase in der Pyrimidin-Biosynthese. Dadurch wird die Methylierung von Desoxyuridylsäure zu Thymidylsäure effektiv blockiert, was zu einer Hemmung der DNA-Synthese und des Zellwachstums führt (Mutschler et al., 2008).

Zulassung und Präparat

Die fixe Kombination der drei Wirkstoffe wurde bereits vor 20 Jahren in Japan entwickelt und dort im Jahr 1999 für die Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms zugelassen (Schwabe & Paffrath, 2013). Im März 2011 erfolgte schließlich die europaweite Zulassung für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Erwachsenen in Kombination mit Cisplatin (Nordic Pharma, 2013).

Die empfohlene Standarddosis der fixen Dreifachkombination in Verbindung mit Cisplatin ist 25 mg/m², zweimal täglich (morgens und abends) für 21 aufeinander folgende Tage gefolgt von einer siebentägigen Pause. Ein solcher Behandlungszyklus wird alle vier Wochen wiederholt.

Sollte der Patient während der Behandlung mehr als zehn Prozent an Gewicht zu- oder abnehmen, muss die Körperoberfläche neu berechnet und die Teysuno®-Dosis entsprechend angepasst werden, insbesondere dann, wenn die Gewichtszunahme nicht auf eine Wassereinlagerung zurückzuführen ist (Nordic Pharma, 2013).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die genaue Ursache für die Entwicklung eines Magenkarzinoms ist bislang unbekannt. Sicher ist, dass bestimmte Risikofaktoren diesen Krebs begünstigen. Dazu zählen neben einer bakteriellen Infektion des Magens mit *Helicobacter pylori* auch Ernährungsfaktoren (beispielsweise eine an pflanzlichen Bestandteilen arme oder an tierischen Bestandteilen reiche Ernährung sowie Übergewicht), eine genetische Disposition (Verwandte ersten Grades von Erkrankten haben ein zwei- bis dreifach höheres Risiko als die allgemeine Bevölkerung) sowie Rauchen und übermäßiger Alkoholkonsum. Chronisches Sodbrennen bzw. eine gastroösophageale Refluxkrankheit erhöhen ebenfalls das Risiko für bestimmte Tumorformen im Übergang vom Magen zur Speiseröhre (RKI & GEKID, 2013b). In einem frühen Stadium entwickelt sich der Magenkrebs bei den meisten Betroffenen symptomlos. Treten die ersten Anzeichen auf, sind diese meist nicht spezifisch. So leiden Betroffene unter Bauchschmerzen oder Übelkeit. Auch der Eindruck, bestimmte Nahrungsmittel nicht mehr so gut zu vertragen oder eine Abneigung gegen (fleischhaltige) Speisen zu entwickeln, kann ein unspezifisches Symptom sein.

Das mittlere Erkrankungsalter liegt mit 71 Jahren bei Männern und 75 Jahren bei Frauen vergleichsweise hoch, die 5-Jahres-Überlebensraten (33 Prozent) sind hingegen im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen nach wie vor ungünstig (RKI & GEKID, 2013b). Trotz der demographischen Entwicklung ist seit mehr als 30 Jahren ein stetiger Rückgang der Erkrankungs- und Sterberaten an Magenkrebs zu beobachten.

Nach den aktuellen Zahlen des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland liegt die Inzidenz des Magenkarzinoms jährlich insgesamt bei etwa 16.000 Neuerkrankungen. Männer sind dabei etwas häufiger betroffen als Frauen. Die standardisierte Erkrankungsrate pro 100.000 Personen und Jahr beträgt 14,3 bei Männern und 7,7 bei Frauen (Prognose für 2014) (RKI & ZfKD, 2015).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Für die europäische Zulassung relevante Daten lieferte die FLAGS-Studie von Ajani et al. (2010). In dieser offenen, randomisierten und aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Teysuno® im Vergleich zu 5-FU, jeweils in Kombination mit Cisplatin, untersucht. Patienten, die in diese Studie aufgenommen wurden, wiesen ein fortgeschrittenes Magen- oder gastroösophagealen Adenokarzinom auf und waren in diesen Indikationen noch nicht mit einer Chemotherapie behandelt worden. 521 Patienten der Verum-Gruppe erhielten 25 mg/m² Teysuno®, über 21 Tage gefolgt von einer siebentägigen Pause, in Kombination mit Cisplatin (75 mg/m², alle 28 Tage). Die Patienten im Kontroll-Arm (n = 508) wurden mit 5-FU (1.000 mg/m²/24 Stunden über 120 Stunden) in Kombination mit 1.000 mg/m² Cisplatin behandelt. Beide Therapieregime wurden alle 28 Tage wiederholt. Die Behandlung mit Cisplatin wurde auf sechs Zyklen begrenzt. Primärer Endpunkt dieser Studie war die Überlegenheit im Gesamtüberleben der Dreifachkombination + Cisplatin im Vergleich zu 5-FU + Cisplatin bei Patienten mit fortgeschrittenem Magen- oder gastroösophagealen Adenokarzinom. Das Überleben wurde definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum Todestag. Bei vergleichbarer Wirksamkeit in Bezug auf das mediane Gesamtüberleben (8,6 Monate in der Verum-Gruppe vs. 7,9 Monate im Kontroll-Arm) zeigten sich signifikante Sicherheitsvorteile unter der Dreifachkombination + Cisplatin gegenüber 5-FU + Cisplatin (Neutropenie 32,3 Prozent vs. 63,3

Prozent, Stomatitis 1,3 Prozent vs. 13,6 Prozent, Hypokaliämie 3,6 Prozent vs. 10,8 Prozent, therapiebedingte Todesfälle 2,5 Prozent vs. 4,9 Prozent).

Zusätzlich zur Pivotalstudie wurden vom pU Daten aus den japanischen Zulassungsstudien eingereicht (EMA, 2010). Aufgrund unterschiedlicher Genetik und einem anderen Dosierungsschema ist die Übertragung der daraus gewonnenen Informationen auf die westliche Bevölkerung aber limitiert (EMA, 2010). Derzeit fehlen direkte Vergleichsstudien mit Capecitabin (Kobayakawa & Kojima, 2011). Aufgrund der Nicht-Überlegenheit von Tegafur + Gimeracil + Oteracil gegenüber Capecitabin wird von den Autoren des Prescrire Int. (2013b) Capecitabin weiterhin als Mittel der ersten Wahl zur Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms empfohlen. Unter der Tegafur-Kombination scheinen wohl weniger Dysaesthesien an den Gliedmaßen aufzutreten, dafür aber ein geringeres Risiko für schwerwiegende unerwünschte gastrointestinale Arzneimittelwirkungen zu bestehen (Prescrire Int., 2013b).

Leitlinienempfehlungen

Für die chemotherapeutische Behandlung des Magenkarzinoms stehen mehrere Substanzen zur Verfügung, die auf unterschiedliche Art die Zellteilung verhindern sollen. In der Regel werden mehrere Wirkstoffe mit unterschiedlichen drug targets kombiniert. In Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten, die mit einer Wirkstoffkombination behandelt wurden, einen Überlebensvorteil von durchschnittlich eineinhalb Monaten gegenüber Patienten hatten, die nur einen Wirkstoff erhalten hatten (DGVS, 2012).

Neben 5-FU werden u.a. Cisplatin und Oxaliplatin eingesetzt. Sie stören den Aufbau der Erbinformation und verhindern so die Zellproliferation. Während Cisplatin beim Magenkarzinom als wesentlicher Bestandteil einer kombinierten Chemotherapie verabreicht wird, ist der Wirkstoff Oxaliplatin in Deutschland nur für die Behandlung von Darmkrebs zugelassen (Lauer-Taxe, Stand Juni 2015). Nach Aussage der DGVS-Leitlinie kann Oxaliplatin auch bei Magenkarzinom vor allem bei Patienten eingesetzt werden, die Cisplatin nicht vertragen (beispielsweise ältere Patienten) (DGVS, 2012).

Wie Oxaliplatin wird auch Irinotecan, ein spezifischer Inhibitor der DNA-Topoisomerase, bei der Therapie des Magenkarzinoms *off-label* eingesetzt (Lauer-Taxe, Stand Juni 2015) und kann bei Patienten angewendet werden, die für eine Cisplatin-Therapie nicht in Frage kommen (DGVS, 2012).

Docetaxel, zur pharmakotherapeutischen Gruppe der Taxane gehörend, ist bei Magenkrebs in Verbindung mit Cisplatin und 5-FU in einer Dreifach-Kombination zugelassen.

Ebenfalls zur Behandlung von Patienten mit gastrointestinalem Tumoren, speziell kolorektalen Karzinomen, aber auch Magen- und Pankreaskarzinomen, wird das orale Fluoropyrimidin Capecitabin eingesetzt. Das Mittel hat sich als effektive Therapiealternative zur Infusion von 5-Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/FS) etabliert – unabhängig vom Krankheitsstadium und Lebensalter der Patienten. Es wird sowohl in der Mono- wie auch in der Polychemotherapie verabreicht (DGVS, 2012).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tleysuno® ist in Kombination mit Cisplatin für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Erwachsenen indiziert. In seinem Beschluss vom 20. Dezember 2012 konstatierte der Gemeinsame Bundesausschuss, dass der **Zusatznutzen** im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Zweifachkombination von Cisplatin mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin) **nicht belegt** sei (G-BA, 2012g). Der pharmazeutische Unternehmer hatte nach Angaben des G-BA die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung trotz Aufforderung nicht vollständig vorgelegt.

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Cisplatin			
Tegafur + Gimeracil + Oteracil	In Zyklen: 1 Zyklus = 28 Tage. Tag 1-21: 2 x täglich 25 mg/m ²	273	6.704,30 €
Cisplatin	In Zyklen: 1 Zyklus = 28 Tage. 1 x 75 mg/m ² pro Zyklus	13	1.902,42 € 8.606,72 €
Vergleichstherapie in Kombination mit Cisplatin			
5-Fluorouracil	In Zyklen: 1 Zyklus = 28 Tage. Tag 1-5: 1 x 1.000 mg/m ² täglich	65	1.992,90 €
Cisplatin	In Zyklen: 1 Zyklus = 28 Tage. 1 x 100 mg/m ² pro Zyklus	13	2.294,63 € 4.287,53 €
Capecitabin	In Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage. Tag 1-14: 2 x 1.000 mg/m ² täglich	238	2374,33 €
Cisplatin	In Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage. 1 x 80 mg/m ² pro Zyklus	17	2.780,18 € 5.154,51 €

Tabelle 44: Jahrestherapiekosten von Tegafur + Gimeracil + Oteracil und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen).

11.19 Vandetanib

Handelsname: Caprelsa®
Indikation: Schilddrüsenkarzinom
ATC-Code: L01XE12
Darreichungsform: Filmtablette

Hersteller: AstraZeneca
Markteinführung: März 2012
DDD: 0,3 g

Bewertung: siehe Seite 102

Wirkstoff und Pharmakologie

Vandetanib ist ein Multi-Kinaseinhibitor. Der Wirkstoff bindet kompetitiv in der ATP-Bindungstasche des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) und des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (VEGFR-2) und hemmt so deren stimulierenden Effekte auf Zellproliferation und Angiogenese. Darüber hinaus wird die RET-Kinase blockiert, eine Tyrosinkinase, deren Aktivität eine wichtige Rolle bei der Progression und Metastasierung des medullären Schilddrüsenkarzinoms spielt (AstraZeneca, 2014d). Der Wirkstoff hemmt neben dem Wildtyp der RET-Kinase auch die meisten aktiven Mutationen dieses Enzyms.

Zulassung und Präparat

Caprelsa® wurde im Februar 2012 von der EMA für die Behandlung des aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (Medullary Thyroid Cancer = MTC) bei Patienten mit nicht-resektabler, lokal fortgeschritten oder metastasierter Erkrankung zugelassen. Vandetanib ist die erste zugelassene Arzneimitteltherapie in dieser Indikation. Die Beschränkung der Zulassung auf Patienten mit symptomatischem und gleichzeitig aggressivem Verlauf des MTC erfolgte aufgrund der häufigen und teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen von Vandetanib. In erster Linie betrifft dies Herzrhythmusstörungen und potentiell tödliche Komplikationen durch eine erhebliche QTc-Zeit-Verlängerung, die im Zusammenhang mit der langen Halbwertszeit der Substanz von 19 Tagen besonders problematisch ist. Aus Sicherheitsgründen muss den Patienten mit der Verschreibung von Caprelsa® ein Patientenpass ausgehändigt werden. Mit der Zulassung wurde die Auflage verknüpft, weitere Studienergebnisse vorzulegen, insbesondere über das Ausmaß des Nutzens bei Patienten mit negativem RET-Mutationsstatus (EMA, 2011a). In der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass bei Patienten ohne Mutation im RET-Gen der Nutzen von Vandetanib geringer sein kann, und empfohlen, vor dem Beginn einer Therapie mit Vandetanib den RET-Mutationsstatus zu bestimmen (AstraZeneca, 2014d). Vandetanib wird einmal täglich als Tablette in einer Dosis von 300 mg eingenommen.

Im März 2014 wurde der orale Multikinase-Inhibitor Capozantinib (Cometriq®) mit sehr ähnlichem Wirkungsmechanismus für die gleiche Indikation zugelassen.

Informationen zum Indikationsgebiet

Schildrüsenkrebs ist ein relativ seltener maligner Tumor, stellt aber den häufigsten malignen endokrinen Tumor. Pro Jahr erkranken in Deutschland zwischen 6.000 und 6.500 Menschen. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt bei Frauen 52 und bei Männern 56 Jahre, Frauen sind deutlich häufiger betroffen. Histologisch unterscheidet man verschiedene Typen. Die von den Thyreozyten ausgehenden papillären und folliculären Karzinome, die auch als differenzierte Karzinome bezeichnet werden, machen 80-90 Prozent aller malignen Schilddrüsentumoren aus (Das Rote Buch, 2014). Die medullären Karzinome mit einer Häufigkeit von 5-10 Prozent gehen von den parafollikulären C-Zellen aus, die nicht an der Schilddrüsenhormonsynthese beteiligt sind, sondern Calcitonin produzieren. Etwa 20-25 Prozent der medullären Karzinome werden autosomal-dominant vererbt und treten familiär gehäuft auf im Rahmen der sogenannten Multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2A/2B (MEN-2-Syndrom) bzw. des familiären medullären Schilddrüsenkarzinoms (FMTC). Molekulargenetisch finden sich hier Keimbahnmutationen des RET-Protoonkogens, die zu einer Überexpression des RET-Rezeptors führen. Die nicht-hereditären medullären Schilddrüsenkarzinome bezeichnet man auch als sporadische MTC. Hier lassen sich in ungefähr der Hälfte der Fälle somatische RET-Mutationen nachweisen, außerdem sind beim MTC häufig VEGF-Rezeptoren überexprimiert.

Die Prognose der differenzierten Schilddrüsenkarzinome ist gut und wesentlich günstiger als die der seltenen medullären Schilddrüsenkarzinome. Das medulläre Karzinom wächst meist langsam, metastasiert aber früh in die regionalen Lymphknoten und später auch hämatogen mit Fernmetastasen vor allem in Leber, Lunge und Knochen. Nach Diagnose von Fernmetastasen liegt die absolute 5-Jahresüberlebensrate bei ca. 85 Prozent mit einer Schwankungsbreite zwischen 70-92 Prozent je nach Bundesland und Geschlecht.

Der zytotoxischen Chemotherapie kommt auch in der palliativen Situation nur eine untergeordnete Rolle zu, sie erfolgt bei rascher Progredienz mit tumorbedingter Symptomatik, Funktionseinbußen oder Komplikationen. Der Einsatz der neuen Multi-Kinaseinhibitoren erweitert hier die therapeutischen Möglichkeiten.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

In die zulassungsrelevante randomisierte (2:1), doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie wurden insgesamt 331 Patienten mit nicht-resektabilem und lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullären Schilddrüsenkarzinom eingeschlossen (Wells et al., 2012). Deren Krankheitsverlauf war jedoch nicht zwangsläufig aggressiv und symptomatisch, nur bis zu 56 Prozent der Gesamtstudienpopulation entsprach laut *European Public Assessment Report* (EPAR) der Zielpopulation gemäß Zulassung. Die 231 Patienten der Verumgruppe erhielten 300 mg Vandetanib, die 100 Patienten der Kontrollgruppe Placebo. In beiden Gruppen bekamen die Patienten eine als BSC eingestufte Begleittherapie, also eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität. Protokollgemäß wurde die Studienmedikation bis zum Krankheitsprogress fortgeführt, danach folgte die Entblindung mit der Möglichkeit einer *Open-label*-Behandlung mit Vandetanib. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Das mediane PFS lag unter Placebo bei 19,3 Monaten und unter Vandetanib bei 30,5 Monaten. Die objektive Ansprechraten (ORR) als sekundärer

Endpunkt lag bei 45 Prozent unter Vandetanib und 13 Prozent unter Placebo. In Bezug auf das Gesamtüberleben ergab sich in dieser Untersuchung kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Obwohl bei allen Patienten ein Test auf RET-Mutation vorgesehen war, konnte der RET-Status bei einem großen Teil der Patienten nicht festgestellt werden. Subgruppenanalysen ergaben Hinweise darauf, dass in der Gruppe mit bei Studieneinschluss bekanntem positivem RET-Status die Überlegenheit von Vandetanib gegenüber Placebo ausgeprägter war als in der Gruppe mit unbekanntem RET-Status. Schwere unerwünschte Nebenwirkungen, vor allem Diarrhoe, Hautausschläge und QTc-Verlängerung traten insgesamt unter Vandetanib signifikant häufiger auf als unter Placebo. Zudem ist in seltenen Fällen unter Vandetanib ein posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom beschrieben, das sich bei den Betroffenen durch Krampfanfälle, Kopfschmerzen und Verwirrtheit bemerkbar macht (Astra Zeneca, 2014d). Personen mit geringer Muskelmasse besitzen dabei ein höheres Risiko für schwere Nebenwirkungen (Massicotte et al., 2013). Das Interaktionspotential mit anderen Arzneimitteln und eine möglicherweise daraus resultierende Dosisanpassung oder Kontraindikation muss ebenfalls beachtet werden (AstraZeneca, 2014d; Johansson et al., 2014).

In ihrem systematischen *Review* kamen Klein Hesselink et al. (2015) zu dem Schluss, dass Tyrosin-Kinaseinhibitor nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung nur an Patienten mit rasch fortschreitender Erkrankung verabreicht werden sollte.

Anwendungsbeobachtungen bei Kindern und Jugendlichen lieferten erste positive Ergebnisse (Fox. t al., 2013).

Leitlinienempfehlungen

Die Behandlung der medullären Schilddrüsenkarzinome ist symptomorientiert und besteht primär in der chirurgischen Resektion des Tumors und der Metastasen. Während bei der multimodalen Therapie der differenzierten Schilddrüsenkarzinome die Radiojodtherapie eine wichtige Rolle spielt, ist sie beim MTC nicht sinnvoll, da die C-Zellen kein radioaktives Jod speichern. Bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom ohne nachweisbare Lymphknotenmetastasen erfolgt standardmäßig die totale Thyreoidektomie mit prophylaktischer beidseitiger zentraler Lymphknotendissektion (Pacini et al., 2012). Auch bei Lymphknotenbefall, Lokalrezidiven und Fernmetastasen ist die chirurgische Resektion Hauptbehandlungsmaßnahme. Eine perkutane Strahlentherapie wird in Einzelfällen palliativ zur Reduzierung des Risikos für Lokalrezidive durchgeführt, bei Lebermetastasen kann die Chemoembolisation hilfreich sein. Die systemische Mono- oder Polychemotherapie ist dem fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit hoher Tumorlast, ausgeprägter Symptomatik und bzw. oder drohenden Komplikationen vorbehalten und zeigt nur begrenzte Effektivität (< 20 Prozent *Response-Rate*). Bisherige Studien mit Multi-Kinaseinhibitoren wie Sunitinib, Sorafenib, Vandetanib und Cabozantinib werden als vielversprechend für die Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten angesehen. In der ESMO-Leitlinie 2012 für Schilddrüsenkarzinome wird Vandetanib als ein kürzlich von FDA und EMA zugelassenes Medikament zur palliativen Behandlung des fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms erwähnt. In der aktuell überarbeiteten Fassung der US-amerikanischen *Thyroid Association (ATA)-Guidelines* zur Behandlung von medullären Schilddrüsenkarzinomen werden Multi-Kinaseinhibitoren, die sowohl RET als auch VEGFR hemmen, als erwägenswert für die systemische Therapie von symptomatischen oder progredienten metastasierenden medullären Schilddrüsenkarzinomen mit großer Tumorlast

empfohlen (Wells et al., 2015). Hingewiesen wird hier aber auch auf die noch vielen offenen Fragen, z.B. hinsichtlich des Auftretens von Resistzenzen, der Therapiedauer oder des unklaren Benefits für das Gesamtüberleben.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Die einzige für die Nutzenbewertung relevante Studie war die Zulassungsstudie. Deren Verzerrungspotential wird als sehr hoch eingeschätzt, vor allem, weil die Studienteilnehmer die Behandlung bei Progression wechseln konnten und die Daten zu den Krankheitsverläufen nach dem Therapiewechsel nicht mehr berücksichtigt wurden. Zudem war die mediane Behandlungsdauer im Vandetanib-Arm mit knapp 89 Wochen deutlich länger als die im Vergleichsarm mit 37 Wochen. Im ersten Beschluss zur frühen Nutzenbewertung vom 06.09.2012 sah der G-BA zunächst keinen Zusatznutzen für Vandetanib (G-BA, 2012h). Das Dossier wurde als inhaltlich unvollständig angesehen, insbesondere weil in die Zulassungsstudie auch Patienten mit nicht-aggressivem und symptomatischem Krankheitsverlauf eingeschlossen waren und eine separate Auswertung für die Patienten mit der Indikation, für die der Wirkstoff zugelassen ist, fehlte. Nachdem der pU ein überarbeitetes Dossier mit der Auswertung von Daten für die gemäß Zulassung behandelten Patienten vorlegte, erfolgte im Frühjahr 2013 eine erneute Nutzenbewertung mit dem Ergebnis des nicht belegten Zusatznutzens. Zwar gab es einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bei unter 65-Jährigen bezüglich später auftretender oder sich später verschlimmernder Schmerzen, jedoch machte die insgesamt schlechte Datenlage zu den Nebenwirkungen ein Abwägen zwischen den positiven und negativen Effekten unmöglich. Im Stellungnahmeverfahren beim G-BA reichte der pU nochmals zusätzliche Studiendaten, diesmal zu den Nebenwirkungen und zur Ausprägung der Schmerzen nach, aufgrund derer das IQWIG im August 2013 in einem Addendum Vandetanib einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für unter 65-Jährige im Hinblick auf eine verzögerte Schmerzprogression bescheinigt. Der G-BA stellt in seinem anschließenden Beschluss vom September 2013 für Vandetanib ebenfalls einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest, allerdings ohne altersspezifische Einschränkungen (G-BA, 2013k). Ein altersspezifischer Wirkunterschied von Vandetanib wird vor dem Hintergrund der bisherigen klinischen Erfahrungen mit MTC-Patienten als biologisch nicht plausibel und als medizinisch nicht begründet angesehen.

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Vandetanib	1 x täglich 300 mg	360	57.103,56 €

Tabelle 45: Jahrestherapiekosten von Vandetanib (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

11.20 Vemurafenib

Handelsname: Zelboraf®
Indikation: Melanom (metastasiert, nicht operabel)
ATC-Code: L01XE15
Darreichungsform: Filmtablette

Hersteller: Roche
Markteinführung: März 2012
DDD: 1.920 mg

Bewertung: siehe Seite 106

Wirkstoff und Pharmakologie

Vemurafenib ist ein oral verfügbarer, selektiver Inhibitor der BRAF-Serin-Threonin-Kinase und zählt damit zu den Kinaseinhibitoren, die im Körper in wichtige Signalübertragungswege eingreifen.

BRAF stellt ein zentrales Protein im MAPK-Signaltransduktionsweg dar (MAPK = Mitogen aktivierte Protein-Kinase). V600-Mutationen des BRAF-Gens führen zu verstärkter Zellproliferation und verhindern die Apoptose (Roche, 2013).

Zulassung und Präparat

Zelboraf® mit dem Wirkstoff Vemurafenib ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten, die an schwarzem Hautkrebs (malignes Melanom) erkrankt sind und deren Melanom nicht mehr durch eine Operation entfernt werden kann oder bei denen sich bereits Metastasen gebildet haben. Vor dem Einsatz muss durch einen validierten Test nachgewiesen werden, ob im Tumorgewebe ein bestimmter diagnostischer Marker (BRAF-V600E-Mutation) vorhanden ist. Nur bei einem positiven Testergebnis kann von einer Wirkung des Wirkstoffes ausgegangen werden.

Informationen zum Indikationsgebiet

Unter einem Melanom versteht man eine an der Haut (seltener an der Schleimhaut) vorkommende Geschwulst. Im Jahr 2008 rangierte das maligne Melanom (schwarzer Hautkrebs) bei Frauen auf Platz 5 und bei Männern auf Platz acht der häufigsten soliden Tumorentitäten in Deutschland (DKG, 2013). Es zählt außerdem zu den Hauttumoren mit der höchsten Metastasierungsrate. Bösartige Melanome gehen in der Regel von den pigmentbildenden Zellen der Haut aus, sie entstehen häufig spontan auf zuvor völlig normaler Haut. Die Inzidenz ist steigend, vermutlich durch eine höhere Sonnenbelastung der Haut, insbesondere bei häufigen Sonnenbränden. Der Anstieg der Mortalitätsrate fällt hingegen deutlich geringer aus als der der Inzidenzrate, möglicherweise bedingt durch eine bessere Früherkennung sowie verbesserte Therapiemöglichkeiten. Insofern kann von einer Stabilisierung der Mortalitätsrate ausgegangen werden (DKG, 2013).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Zulassungsrelevant war eine offene, randomisierte Phase-III-Studie mit 675 therapienaiven Patienten und vorliegendem BRAF-V600E-Mutation-positivem, nicht-resezierbarem oder metastasierten Melanom (Chapman et al., 2011). 337 Patienten erhielten Vemurafenib 960 mg zweimal täglich, die übrigen 338 bekamen alle drei Wochen 1.000 mg/m² Dacarbazin. Bei der zuvor festgelegten Interimsanalyse wurden signifikante Verbesserungen in den beiden co-primären Endpunkten Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben beobachtet. So lag nach sechs Monaten das Gesamtüberleben in der Vemurafenib-Gruppe bei 84 Prozent und in der Dacarbazin-Gruppe bei 64 Prozent, das progressionsfreie Überleben wurde durchschnittlich von 1,6 auf 5,3 Monate verlängert. Die Ansprechraten bei Vemurafenib war mit 48 Prozent fast 9-mal so hoch wie unter der Chemotherapie. Auf Empfehlung des Data Safety Monitoring Boards (DSMB) wurden die Ergebnisse der Analyse im Januar 2011 veröffentlicht und die Studie wurde so angepasst, dass Dacarbazin-Patienten in den Vemurafenib-Arm wechseln konnten.

Häufigste Nebenwirkungen waren Gelenkschmerzen, Hautausschlag, Müdigkeit, Haarausfall, Plattenepithelkarzinom, Lichtempfindlichkeit, Übelkeit und Durchfall. Bei 38 Prozent der Patienten erfolgte eine Dosisanpassung aufgrund toxischer Effekte.

Die Studie um Sosman et al. (2012) untersuchte als primären Endpunkt die Anzahl der Patienten, die auf eine Therapie mit Vemurafenib ansprachen. Insgesamt erreichten gut 53 Prozent der Studienteilnehmer eine (mediane) Ansprechraten, das mediane Gesamtüberleben in dieser Studienpopulation lag bei 16 Monaten.

Im August 2013 informierte der pharmazeutische Unternehmer in einem Rote-Hand-Brief über das Risiko für eine Progression maligner Erkrankungen und Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) in Verbindung mit Zelboraf® (Roche, 2013a).

Die Ergebnisse des erweiterten Follow-Ups einer randomisierten, offenen Phase-III-Studie (BRIM-3) demonstrieren die Sicherheit und Wirksamkeit von Vemurafenib (960 mg p.o. zweimal täglich) im Vergleich zu Dacarbazin (1.000 mg/m² Körperoberfläche i.v. alle drei Wochen) bei Patienten, die verschiedene Mutationen (V600E, V600K) aufweisen (McArthur et al., 2014). Vemurafenib war in beiden Gruppen signifikant überlegen gegenüber Dacarbazin. In der Gesamtschau verlängerte Vemurafenib das mediane Gesamtüberleben (13,6 Monate vs. 9,7 Monate; p = 0,0008), sondern ebenso das mediane progressionsfreie Überleben (6,9 Monate vs. 1,6 Monate; p < 0,0001). So verbessert die BRAF-Inhibition mit Vemurafenib das Überleben bei Patienten mit häufig vorkommender V600E- sowie bei Patienten mit selten vorkommender V600K-Mutation.

Larkin et al. veröffentlichten im Jahr 2014 die Ergebnisse ihrer Sicherheitsstudie und bestätigten damit das Sicherheitsprofil der Pivotalstudie. Weitere Daten im Hinblick auf eine mögliche Nieren- und Pankreastoxizität sowie ein Risiko weiterer extrakutaner Krebserkrankungen sind erforderlich (Prescrire Int, 2015).

Leitlinienempfehlungen

Mutationen in BRAF werden bei 40 bis 60 Prozent der Melanome detektiert, wobei 90 Prozent dieser Mutationen zu einem Aminosäureaustausch von Valin (V) durch Glutamat (E) (BRAF V600E) führen. Diese Veränderung führt zu einer Aktivierung des Signaltransduktionsweges, der relevant ist für die Tumorentwicklung und -progression des Melanoms (DKG, 2013). Vemurafenib wird in der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ neben dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib erwähnt. Insbesondere Melanom-Patienten mit hoher Tumorlast profitieren dabei von der Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor. Allerdings ist die Dauer des Ansprechens aufgrund der Ausbildung von Resistenzmechanismen begrenzt und beträgt fünf bis sieben Monate. Auch sind BRAF-Inhibitoren kontraindiziert bei Melanom-Patienten mit BRAF-Wildtyp (DKG, 2013).

Bei niedriger Tumorlast, geringer Dynamik und wenig klinischen Beschwerden kann eine Chemotherapie oder alternativ Ipilimumab als Behandlungsoption in Betracht gezogen werden (DKG, 2013).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vemurafenib wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA mit Dacarbazin verglichen. In der Gesamtschau der Vor- und Nachteile konnte ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin festgestellt werden. Die Bewertung erfolgte im Wesentlichen auf Basis einer randomisierten kontrollierten Studie (Chapman et al., 2011). In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich hier ein signifikanter Vorteil für Vemurafenib, das mediane Gesamtüberleben verlängerte sich gegenüber Dacarbazin von 9,6 auf 13,2 Monate. Für die Endpunkte „Morbidity“ und „Lebensqualität“ konnten hingegen keine relevanten Vorteile gefunden werden. In der Vemurafenib-Gruppe kam es im Vergleich zur Kontrollgruppe häufiger zu schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, so traten unter der Therapie bei etwa einem von fünf Patienten (im Normalfall gut behandelbare) kutane Plattenepithelkarzinome auf (G-BA, 2012i). Die Neubewertung nach Fristablauf (Beschlussfassung vom 6. März 2014f) bestätigte erneut den Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin.

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Jahrestherapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel			
Vemurafenib	2 x täglich 960 mg	360	97.313,14 €
Vergleichstherapie			
Dacarbazin	1 x 850 mg/m ² alle drei Wochen	17	5.531,80 €

Tabelle 46: Jahrestherapiekosten von Vemurafenib und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

Literaturverzeichnis

1. ABM (2012). Neues onkologisches Arzneimittel: Vemurafenib (Zelboraf®). AMB 46,34.
2. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, Vynnychenko I, Garin A, Lang I, Falcon S (2010). Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol.* 28(9):1547-53.
3. AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2012). Neue Arzneimittel Zelboraf (Vemurafenib). <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/2012034-Zelboraf.pdf>. Stand der Information: 12. Juni 2012. Letzter Zugriff: 28.05.2015.
4. AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2014). UAW-News International. Bei der Verschreibung von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva sollte das Risiko für thromboembolische Ereignisse berücksichtigt werden. *Dtsch Ärzteblatt.* 111: A1533-A1534.
5. Almirall (2014). Fachinformation – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Eklira® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation. Stand der Information: Mai 2014.
6. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S; Women's Health Initiative Steering Committee (2004). Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 291 (14): 1701-12.
7. App EM (2013). Mukoviszidose. In: Matthys M, Seeger W: *Klinische Pneumologie.* Berlin: Springer Verlag.
8. AstraZeneca (2014a). Fachinformation Zinforo® 600mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats für eine Infusionslösung. Stand der Information: Oktober 2014.
9. AstraZeneca (2014b). Fachinformation Forxiga®. Stand der Information: Oktober 2014.
10. AstraZeneca (2014c). Fachinformation Xigduo®. Stand der Information: Oktober 2014.
11. AstraZeneca (2014d). Fachinformation Caprelsa®. Stand der Information: Oktober 2014.
12. Bayer (2015). Fachinformation Eylea® 40mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche. Stand der Information: Februar 2015.
13. Beckett N, Peters R, Tuomilehto J, Swift C, Sever P, Potter J, McCormack T, Forette F, Gil-Extremera B, Dumitrescu D, Staessen JA, Thijss L, Fletcher A, Bulpitt C; HYVTE Study Group (2011). Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from active treatment extension to Hypertension in the Very Elderly randomised controlled trial. *BMJ.* 344: d7541.
14. Beral V, Banks E, Reeves G (2002). Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet.* 360 (9337): 942-4.
15. Beral V (2003). Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 362 (9382): 419-27.
16. BMS (2013). Bristol-Myers Squibb. Wichtige Information – Vermehrtes Auftreten von akuten Transplantat-Abstoßungsreaktionen unter der Behandlung mit NULOJIX (Belatacept) im Zusammenhang mit einer schnellen Dosis-Reduktion von Corticosteroiden bei Patienten mit einem hohen immunologischen Risiko für akute Abstoßungsreaktionen. Stand der Information: 22.03.2013.

17. Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, Gabriel Sanchez R, Knight B (2015). Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3. Art. No.: CD002229. DOI: 10.1002/14651858.CD002229.pub4.
18. Boscaro M, Ludlam WH, Atkinson B, Glusman JE, Petersenn S, Reincke M, Snyder, P, Tabarin A, Biller BM, Findling J, Melmed S, Darby CH, Hu K, Wang Y, Freda PU, Grossman AB, Frohman LA, Bertherat J (2009). Treatment of pituitary-dependent Cushing's disease with the multireceptor ligand somatostatin analog pasireotide (SOM230): a multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 94(1):115-22.
19. Boyer D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Vitti R, Berliner AJ, Groetzbach G, Zeitz O, Sandbrink R, Zhu X, Beckmann K, Haller JA (2012). Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology*. 119(5):024-32. Erratum in: *Ophthalmology*. 119(11): 2204.
20. Boyle MP, Bell SC, Konstan MW, McColley SA, Rowe SM, Rietschel E, Huang X, Waltz D, Patel NR, Rodman D; VX09-809-102 study group (2014). A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2: 527-538.
21. Braendle W (2005). Endokrinologie des Klimakteriums und der Postmenopause. In: Braendle W (2005). Das Klimakterium. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbg.
22. Briasoulis A, Agarwal V, Tousoulis D, Stefanadis C (2014). Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Heart*. 100(4):317-23.
23. Brodt HR (2013). Stille – Antibiotika-Therapie. Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung. 12. Auflage 2013. Stuttgart: Schattauer Verlag.
24. Brunetta J, Moreno Guillén S, Antinori A, Yeni P, Wade B, Johnson M, Shalit P, Ebrahimi R, Johnson B, Walker I, De-Oertel S (2015). Patient-Reported Outcomes After a Switch to a Single-Tablet Regimen of Rilpivirine, Emtricitabine, and Tenofovir DF in HIV-1-Positive, Virologically Suppressed Individuals: Additional Findings From a Randomized, Open-Label, 48-Week Trial. *Patient*. 8 (3): 257-67.
25. 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 (GCP-Verordnung – GCP-V). GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192) geändert worden ist. <http://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/BJNR208100004.html>, letzter Zugriff: 07.02.2014.
26. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY (2008). Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 336(7655): 1227-31.
27. Casetta I, Iuliano G, Filippini G (2009). Azathioprine for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 80 (2):131-2; discussion 132.
28. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ, Brusasco V, Burge PS, Calverley PM, Celli BR, Jones PW, Mahler DA, Make B, Miravitles M, Page CP, Palange P, Parr D, Pistolesi M, Rennard SI, Rutten-van Mölken MP, Stockley R, Sullivan SD, Wedzicha JA, Wouters EF; American Thoracic Society; European Respiratory Society Task Force on outcomes of COPD (2008). Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J*. 31(2): 416-69.
29. Ceccato F, Scaroni C, Boscaro M (2015). Clinical use of pasireotide for Cushing's disease in adults. *Ther Clin Risk Manag*. 11: 425-34.
30. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Sirulnik A, Stalbovskaya V, McQuitty M, Hunter DS, Levy RS, Passamonti F, Barbui T, Barosi G, Harrison CN, Knoops L, Gisslinger H; COMFORT-II investigators (2013). Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 122 (25): 4047-53.

31. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur GA; BRIM-3 Study Group (2011): Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 364 (26): 2507-16.
32. Chen E, Looman M, Laouri M, Gallagher M, Van Nuys K, Lakdawalla D, Fortuny J (2010). Burden of illness of diabetic macular edema: literature review. *Curr Med Res Opin.* 26(7):1587-97.
33. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Stefanick ML, Ockene J, Sarto GE, Johnson KC, Wactawski-Wende J, Ravdin PM, Schenken R, Hendrix SL, Rajkovic A, Rohan TE, Yasmeen S, Prentice RL; WHI Investigators (2010). Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA.* 304 (15): 1684-92.
34. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, Wu H, Zorrilla C, Crauwels H, Rimsky LT, Vanveggel S, Boven K; THRIVE study group (2011). Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 378 (9787): 229-37.
35. Cohen C, Wohl D, Arribas JR, Henry K, Van Lunzen J, Bloch M, Towner W, Wilkins E, Ebrahimi R, Porter D, White K, Walker I, Chuck S, De-Oertel S, Fralich T (2014). Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected adults. *AIDS.* 28 (7): 989-97.
36. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Schoenherr U, Mills D, Salgado LR, Biller BM; Pasireotide B2305 Study Group (2012). A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med.* 366(10): 914-24.
37. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, Fleseriu M, van der Lely AJ, Farrall AJ, Hermosillo Reséndiz K, Ruffin M, Chen Y, Sheppard M; Pasireotide C2305 Study Group (2014). Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab.* 99 (3): 791-9.
38. Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer, Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R (2015). Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet.* 385 (9980): 1835-42.
39. Collette J, Viethel P, Dethor M, Chevallier T, Micheletti MC, Foidart JM, Reginster JY (2003). [Comparison of changes in biochemical markers of bone turnover after 6 months of hormone replacement therapy with either transdermal 17 beta-estradiol or equine conjugated estrogen plus nomegestrol acetate]. *Gynecol Obstet Fertil.* 31: 434-441.
40. Corey GR, Wilcox M, Talbot GH, Friedland HD, Baculik T, Witherell GW, Critchley I, Das AF, Thye D (2010). Integrated analysis of CANVAS 1 and 2: phase 3, multicenter, randomized, double-blind studies to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus vancomycin plus aztreonam in complicated skin and skin-structure infection. *Clin Infect Dis.* 51: 641-650.
41. Corrado ML (2010). Integrated safety summary of CANVAS 1 and 2 trials: Phase III, randomized, double-blind studies evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother.* 65 Suppl 4: iv67-iv71.
42. CTI Life Sciences Ltd. (2014). Fachinformation Pixuvri® 29 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: März 2014.
43. DAIG (2015). Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. und Österreichische AIDS Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Version 1.0. Stand der Information: 13.05.2014.
44. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Bauer T, von Baum H, Deja M, Ewig S, Gastmeier R, Gatermann S, Gerlach H, Grabein B, Höffken G, Kern WV, Kramme E, Lange C, Lorenz J, Mayer K, Nachtigall I, Pletz M, Rohde G, Rossenau S,

- Schaaf B, Schaumann R, Schreiter D, Schütte H, Seifert H, Sitter H, Spies C, Welte T (2012). S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. S-3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V.; AWMF-Registernummer 020/013, www.awmf.org. Letzter Zugriff 17.03.2015.
45. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, Mainz JG, Rodriguez S, Li H, Yen K, Ordoñez CL, Ahrens R; VX08-770-103 (ENVISION) Study Group (2013). Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med.* 187: 1219-1225.
 46. De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, Higgins M (2014). Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros.* 13: 674-680.
 47. Del Prato S, Nauck M, Durán-Garcia S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, Parikh S (2015). Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in type 2 diabetes patients: 4-year data. *Diabetes Obes Metab.* 17 (6): 581–590.
 48. Deutsche Hochdruckliga e.V. (2013). ESC Pocket Guidelines. Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie. http://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/downloads/2014_Pocket-Leitlinien_Arterielle_Hypertonie.pdf, letzter Zugriff 23.06.2015.
 49. Deutsches Akromegalie-Register (2015). http://www.akromegalie-register.de/wDeutsch/akromegalie/therapiemoeglichkeiten/medikamentoese_therapie.php?navanchor=1110021. Letzter Zugriff: 30.05.2015.
 50. DGGG – Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2010). Empfängnisverhütung: Familienplanung in Deutschland. Stand September 2010, ehemals S1-Leitlinie; AWMF 015/015; seit 01.09.2010 eingestuft als "Sonstiger Text" der DGGG.
 51. DGGG – Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2009). Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HAT). AWMF Register N5. 015/062. Entwicklungsstufe 3 + IDA. Stand 2009; Gültig bis 01.09.2014; <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-062.html>. Letzter Zugriff 13.04.2015.
 52. DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (2012). onkopedia: Leitlinie Hodgkin-Lymphome. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphome/@/view/html/index.html>. Stand der Information: Juli 2012. Letzter Zugriff: 23.07.2015.
 53. DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (2013a). onkopedia: Leitlinie Nierenzellkarzinom (Hypernephrom). <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@/view/html/index.html>. Stand der Information: Februar 2013. Letzter Zugriff: 20.02.2015.
 54. DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (2013b). Frühe Nutzenbewertung. Stellungnahme Decitabin <http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung>. Letzter Zugriff: 01.05.2015.
 55. DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (2014a): onkopedia: Leitlinie Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@/view/html/index.html>. Stand der Information: November 2014. Letzter Zugriff: 24.07.2015.
 56. DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (2015). onkopedia: Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzzellig (NSCLC). <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzzellig-nsclc/@/view/html/index.html>. Stand der Information: April 2015. Letzter Zugriff: 23.07.2015.
 57. DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (2014). Primäre Myelofibrose. Stand der Information: Juni 2014.

58. DGKJ – Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (2010). Cushing-Syndrom. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-033_S1_Cushing-Syndrom_2010_abgelaufen.pdf. Stand der Information: 01.01.2010 – derzeit in Überarbeitung. Letzter Zugriff: 24.07.2015.
59. DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012). Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-041I_S1_Erster_epileptischer_Anfall_und_Epilepsien_im_Erwachsenenalter_2013-08_1.pdf. Stand der Information: September 2012. Letzter Zugriff: 24.07.2015.
60. DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2014). Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050I_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08.pdf. Stand der Information: 2012, Ergänzung 2014. Letzter Zugriff: 31.05.2015.
61. DGVS – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (2012). Magenkarzinom „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs“. Langversion. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009I_S3_Magenkarzinon_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_Magen_%C3%B6sophagogastralen_%C3%9Cbergang_2012-02_01.pdf. Stand der Information: Februar 2012. Gültigkeit der Leitlinie nach Prüfung durch das Leitliniensekretariat bis zum 31.12.2015 verlängert. Letzter Zugriff: 24.07.2015.
62. Di Carlo C, Sammartino A, Di Spiezio Sardo A, Tommaselli GA, Guida M, Mandato VD, D'Elia A, Nappi C (2005). Bleeding patterns during continuous estradiol with different sequential progestogens therapy. Menopause. 12: 520-525.
63. Dietzel M, Farwick A, Hense HW (2010). [Genetic and risk factors for exudative AMD]. Ophthalmologe. 107(12): 1103-8.
64. DKG – Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (2013): Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. –Malignes Melanom. S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024I_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf. Stand der Information: Februar 2013. Letzter Zugriff: 25.07.2015.
65. DOG – Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (2010) Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands Therapie der diabetischen Makulopathie. <http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Stellungnahme-zur-Therapie-der-diabetischen-Makulopathie-4.pdf>. Stand der Information: Dezember 2010. Letzter Zugriff: 15.05.2015.
66. DOG – Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (2013) Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands Therapie der diabetischen Makulopathie. http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Stellungnahme_zur_Therapie_der_diabetischen_Makulopathie_5.pdf. Stand der Information: April 2013. Letzter Zugriff: 15.05.2015.
67. DOG – Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (2014) Aktuelle Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien. http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Anti-VEGF-Therapie_bei_der_neovask_Therapeut_Strategie.pdf. Stand der Information: November 2014. Letzter Zugriff: 15.05.2015.
68. Donohue JF (2005). Minimal clinically important differences in COPD lung function. COPD. 2(1): 111-24.
69. Dtbn (2014) Drug Assessment Report Dapagliflozin. Drug therapeutic bulletin Navarra 05/2014. www.navarra.es. Letzter Zugriff: 28.03.2015.

70. Eisai (2013). Presseportal – Eisai setzt vorübergehend den Vertrieb des innovativen Antiepileptikums Fycompa® (Perampanel) in Deutschland aus. Stand der Information: 25.06.2013. <http://www.presseportal.de/pm/64962/2500257>, letzter Zugriff: 30.05.2015.
71. Eisai (2014). Fachinformation Fycompa® Filmtabletten. Stand der Information: September 2014.
72. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, Berlin JD, Sargent D, Cortazar P, Garrett-Mayer E, Herbst RS, Lilienbaum RC, Sima C, Venook AP, Gonon M, Schilsky RL, Meropol NJ, Schnipper LE. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol.* 2014 Apr 20;32(12):1277-80.
73. EMA – European Medicines Agency (2010). CHMP Assessment Report for Teysuno (tegafur/gimeracil/oteracil). EMA/CHMP/831565/2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001242/WC500104417.pdf. Stand der Information: 16.12.2010. Letzter Zugriff: 24.07.2015.
74. EMA – European Medicines Agency (2011). CHMP Assessment report for Zoely. International nonproprietary Name: nomegestrol/estradiol. Procedure No. EMEA/H/C/001213. Doc.Nr.: EMA/CHMP/906891/2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001213/WC500115833.pdf. Letzter Zugriff: 31.05.2015.
75. EMA - European Medicines Agency (2011a). CHMP Assessment report for Caprelsa. International nonproprietary Name: Vandetanib. Procedure No. EMEA/H/C/002315//0000. EMA/128076/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002315/WC500123603.pdf. Stand der Inforamtion: 17.11.2011. Letzter Zugriff: 24.07.2015.
76. EMA – European Medicines Agency (2012a). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Adcetris®. Stand der Information: 16.01.2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf. Letzter Zugriff: 31.05.2015.
77. EMA – European Medicine Agency (2012b). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Zinforo ceftaroline fosamil Procedure No.: EMEA/H/C/002252. Stand der Information: 21. Juni 2012. EMA/472628/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002252/WC500132587.pdf. Letzter Zugriff: 31.05.2015.
78. EMA – European Medicines Agency (2012c). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report: Forxiga dapagliflozin Procedure No.: EMEA/H/C/002322. EMA/689976/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf. Stand der Information: 18 September 2012. Letzter Zugriff: 19.03.2015.
79. EMA – European Medicines Agency (2012d). EPAR für Dacogen®. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002221/WC500133572.pdf. Stand der Information: 29.07.2014. Letzter Zugriff: 31.05.2015.
80. EMA – European Medicines Agency (2012e). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Kalydeco Ivacaftor Procedure No.: EMEA/H/C/002494//0000. EMA/473279/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002494/WC500130766.pdf. Letzter Zugriff: 28.04.2015.
81. EMA – European Medicines Agency (2013b). Benefits of Diane 35 and its generics outweigh risks in certain patient groups – PRAC recommendation endorsed by CMDh. Stand der Information: 30.05.2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/05/WC500143774.pdf , letzter Zugriff: 05.06.2015.

82. EMA – European Medicines Agency (2014a). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Bretaris® Genuair®. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002706/WC500132732.pdf. Stand der Information: 18.12.2014. Letzter Zugriff: 29.12.2014.
83. EMA – European Medicines Agency (2014b). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Inlyta®. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002406/WC500132188.pdf. Stand der Information: 14.08.2014. Letzter Zugriff: 31.05.2015.
84. EMA – European Medicines Agency (2014c). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Xalkori®. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002489/WC500134762.pdf. Stand der Information: März 2014. Letzter Zugriff: 31.05.2015.
85. EMA – European Medicines Agency (2014d). CHMP Assessment Report Signifor (Pasireotid). EMA/CHMP/524716/2014.. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002052/WC500179070.pdf. Stand der Information: 25.09.2014. Letzter Zugriff: 31.05.2015.
86. Escudero Vilaplana B, Almodóvar Carretón MJ, Herrero Hernández S (2014). [Dapagliflozin, a novel oral antidiabetic with an uncertain future]. Farm Hosp. 38: 468-474.
87. ESH/ECH – European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (2013). ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 34(28): 2159-219.
88. Fabbri LM, Rabe KF (2007). From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? Lancet. 370(9589): 797-9.
89. Fanale MA, Horwitz SM, Forero-Torres A, Bartlett NL, Advani RH, Pro B, Chen RW, Davies A, Illidge T, Huebner D, Kennedy DA, Shustov AR (2014). Brentuximab vedotin in the front-line treatment of patients with CD30+ peripheral T-cell lymphomas: results of a phase I study. J Clin Oncol. 32 (28): 3137-43.
90. File TM Jr, Low DE, Eckburg PB, Talbot GH, Friedland HD, Lee J, Llorens L, Critchley I, Thye D (2010). Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, doubled-blinded, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 51: 1395-405.
91. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, Li H, Yen K, Ordoñez CL, Geller DE; VX 08-770-104 Study Group (2012). Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. Chest. 142: 718-724.
92. Foidart JM, Béliard A, Hedon B, Ochsenbein E, Bernard AM, Bergeron C, Thomas JL (1997). Impact of percutaneous oestradiol gels in postmenopausal hormone replacement therapy on clinical symptoms and endometrium. Br J Obstet Gynaecol. 104: 305-310.
93. Fojo T, Mailankody S, Lo A (2014). Unintended consequences of expensive cancer therapeutics—the pursuit of marginal indications and a me-too mentality that stifles innovation and creativity: the John Conley Lecture. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 140 (12): 1225-36.
94. Förstermann U (2013). Pharmakologie des cardiovaskulären Systems – die Blutgefäße; -Behandlung von Hypertonie und Hypotonie. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 11. Auflage. München: Urban Fischer.
95. Fox E, Widemann BC, Chuk MK, Marcus L, Aikin A, Whitcomb PO, Merino MJ, Lodish M, Dombi E, Steinberg SM, Wells SA, Balis FM (2013). Vandetanib in children and adolescents with multiple endocrine neoplasia type 2B associated medullary thyroid carcinoma. Clin Cancer Res. 19 (15): 4239-48.

96. French JA, Krauss GL, Biton V, Squillacote D, Yang H, Laurens A, Kumar D, Rogawski MA (2012). Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology*. 79 (6): 589-96.
97. French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, Squillacote D, Yang H, Kumar D, Laurens A (2013). Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia*. 54 (1): 117-25.
98. Fricke U, Günther J (2001). Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt. Bonn: WIdO.
99. Fricke U, Zawinell A (2009). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V. Beschlussfassung der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen. Stand der Information: 27.11.2009.
100. Fricke U, Schwabe U (2013). Neue Arzneimittel 2012. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg). *Arzneiverordnungs-Report 2013*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
101. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 8. Art. No.: CD000402. DOI: 10.1002/14651858.CD000402.pub4.
102. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, Pronin V, Raverot G, Shimon I, Lievre KK, Fleck J, Aout M, Pedroncelli AM, Colao A; Pasireotide C2402 Study Group (2014). Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2 (11): 875-84.
103. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2011). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch [vormals: Sonstige Hilfen-Richtlinien] in der Fassung vom 10. Dezember 1985 (Bundesanzeiger Nr. 60a vom 27. März 1986), zuletzt geändert am 21. Juli 2011 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 139, Seite 3251, in Kraft getreten am 15. September 2011. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-557/ESA-RL_2011-07-21.pdf. Letzter Zugriff: 31.05.2015.
104. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2012a). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage IX- Festbetragsgruppenbildung Angiotensin-II-Antagonisten, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V. Stand der Information: 15.03.2012.
105. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2012b). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Nutzenbewertung wegen Geringfügigkeit nach § 35a Abs. 1a SGB V „Andere Beta-Lactam-Antibiotika“. www.g-ba.de. Stand der Information: 03.05.2012. Letzter Zugriff: 17.03.2015.
106. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2012c). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V. m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerFO Wirkstoff: Ivacaftor. <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-130/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>. Stand der Information: 15.11.2012. Letzter Zugriff 27.04.2015.
107. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2012d). 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 – Pasireotid. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1611/2012-12-06_AM-RL-XII_Pasireotid_BAnz.pdf. Stand der Information: 06.12.2012. Letzter Zugriff: 24.07.2015.
108. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2012e). 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 – Rilpivirin. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1523/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_BAnz.pdf. Stand der Information: 05.07.2012. Letzter Zugriff: 24.07.2015.

109. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2012f). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V – Emtricitabin, Rilpivirin und Tenofovirdisoproxil. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1522/2012-07-05_AM-RL-XII_Emricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_BAnz.pdf. Stand der Information: 05.07.2012. Letzter Zugriff: 24.07.2015.
110. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2012g). Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tegafur/Gimeracil/Oteracil. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1620/2012-12-20_Tegafur-Gimeracil-Oteracil_BAnz.pdf. Stand der Information: 20.12.2012. Letzter Zugriff: 24.07.2015.
111. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2012h). Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vandetanib. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1561/2012-09-06_AM-RL-XII_Vandetanib_BAnz.pdf. Stand der Information: 06.09.2012. Letzter Zugriff: 18.06.2015.
112. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2012i). Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vemurafenib. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1560/2012-09-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_BAnz.pdf. Stand der Information: 06.09.2012. Letzter Zugriff: 25.07.2015.
113. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2012j). Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1468/2012-03-29_AM-RL-XII_Fingolimod_BAnz.pdf. Stand der Information: 29.03.2012. Letzter Zugriff: 05.08.2015.
114. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2013a). 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 – Aclidiniumbromid. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1674/2013-03-21_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid_BAnz.pdf. Beschlussfassung: 21.03.2013. Letzter Zugriff: 01.04.2015.
115. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2013b). 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 – Aflibercept. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1731/2013-06-06_AM-RL-XII_Aflibercept_BAnz.pdf. Beschlussfassung: 06.06.2013. Letzter Zugriff: 02.05.2015.
116. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2013c). 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 – Axitinib. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1675/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib.pdf. Beschlussfassung: 21.03.2013. Letzter Zugriff: 01.02.2015.
117. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2013d). 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 – Brentuximab Vedotin. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1711/2013-05-16_AM-RL-XII_Brentuximab.pdf. Beschlussfassung: 16.05.2013. Letzter Zugriff: 15.05.2015.
118. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2013e). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie(AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V – Dapagliflozin. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1730/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_BAnz.pdf. Beschlussfassung: 6. Juni 2013. Letzter Zugriff: 16.05.2013.
119. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2013f). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie(AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V – Decitabin. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1703/2013-05-02_AM-RL-XII_Decitabin_BAnz.pdf. Beschlussfassung: 02.05.2013. Letzter Zugriff: 15.05.2015.

120. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2013g). 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 – Ivacaftor. 7. Februar 2013. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1648/2013-02-07_AM-RL-XII_Ivacaftor_BAnz.pdf. Letzter Zugriff 27.04.2015.
121. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2013h). 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 – Perampanel. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/39/#tab/beschluesse>. Stand der Information: 7. März 2013. Letzter Zugriff: 24.07.2015.
122. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2013i). 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 – Pixantron. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1712/2013-05-16_AM-RL-XII_Pixantron_BAnz.pdf. Stand der Information: 16.05.2013. Letzter Zugriff: 24.07.2015.
123. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2013j). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerFO Wirkstoff - Ruxolitinib. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1665/2013-03-07_AM-RL-XII_Ruxolitinib_BAnz.pdf. Stand der Information: 07.03.2013. Letzter Zugriff: 24.07.2015.
124. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2013k). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerFO Wirkstoff – Vandetanib. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1807/2013-09-05_AM-RL-XII_Vandetanib_BAnz.pdf. Stand der Information: 05.09.2013. Letzter Zugriff: 18.06.2015.
125. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014a). 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– Aflibercept (Makulaödem infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1946/2014-03-20_AM-RL-XII_Aflibercept-nAWG_2013-10-01-D-080_BAnz.pdf. Stand der Information: 20.03.2014. Letzter Zugriff: 03.05.2015.
126. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014b). 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 –Dapagliflozin/Metformin. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2043/2014-08-07_AM-RL-XII_Dapagliflozin_Metformin_2014-02-15-D-097_BAnz.pdf. Beschlussfassung: 07.08.2014. Letzter Zugriff: 23.07.2015.
127. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014c). 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– Perampanel. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2091/2014-11-06_AM-RL-XII_Perampanel_2014-05-15-D-106_BAnz.pdf. Stand der Information: 6. November 2014. Letzter Zugriff: 24.07.2015.
128. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014d). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (neues Anwendungsgebiet) https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2006/2014-06-19_AM-RL-XII_Rilpivirin-Kombi_2014-01-01-D-089_BAnz.pdf. Stand der Information: 19.06.2014. Letzter Zugriff: 24.07.2015.
129. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014e). Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGBV – Ruxolitinib. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2090/2014-11-06_AM-RL-XII_Ruxolitinib_2014-05-15-D-108_BAnz.pdf. Stand der Information: 06.11.2014. Letzter Zugriff: 24.07.2015.
130. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014f). Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGBV

- Vemurafenib. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1943/2014-03-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_2013-09-15-D-074_BAnz.pdf. Stand der Information: 06.03.2014. Letzter Zugriff: 25.07.2015.
131. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014g). Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGBV
 – Dabrafenib. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1968/2014-04-03_AM-RL-XII_Dabrafenib_2013-10-01-D-076_BAnz.pdf. Stand der Information: 03.04.2014. Letzter Zugriff: 25.07.2015.
132. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015a) Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung – Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i.V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-370/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2015-02-05.pdf. Letzter Zugriff: 22.05.2015.
133. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015b). 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 - Aflibercept (Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2202/2015-03-05_AM-RL-XII_Aflibercept_nAWG_2014-09-15-D-137_BAnz.pdf. Stand der Information: 05.03.2015. Letzter Zugriff: 02.05.2015.
134. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015c). 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 – Ivacaftor neues Anwendungsgebiet Vom 19. Februar 2015. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2178/2015-02-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_2014-09-01-D-133_BAnz.pdf, letzter Zugriff 07.05.2015.
135. Gerhardt M (2006). HIV (Human Immunodeficiency Virus) Typ 1: Subtypenverteilung, Mehrfachinfektionen und Charakterisierung der Viruspopulationen in einer Hochrisikokohorte in Tansania. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München.
136. GHSG – German Hodgkin Study Group (2015). Das Hodgkin Lymphom. <http://www.ghsg.org/>. Letzter Zugriff: 27.02.2015.
137. Gilead (2014). Fachinformation Evipler® 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten. Stand der Information: September 2014.
138. GOLD – Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (2015). Global Strategy For The Diagnosis, Management And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2015. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Feb18.pdf, letzter Zugriff: 16.03.2015.
139. Goring S, Hawkins N, Wygant G, Roudaut M, Townsend R, Wood I, Barnett AH (2014). Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 16(5): 433-42.
140. Guglielmelli P, Biamonte F, Rotunno G, Artusi V, Artuso L, Bernardis I, Tenedini E, Pieri L, Paoli C, Mannarelli C, Fjerza R, Rumi E, Stalbovskaya V, Squires M, Cazzola M, Manfredini R, Harrison C, Tagliafico E, Vannucchi AM; COMFORT-II Investigators; Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative (AGIMM) Investigators (2014). Impact of mutational status on outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib in the COMFORT-II study. *Blood.* 123 (14): 2157-60.
141. Haimov-Kochman R, Barak-Glantz E, Arbel R, Leefsma M, Brzezinski A, Milwidsky A, Hochner-Celnikier D (2006). Gradual discontinuation of hormone therapy does not prevent the reappearance of climacteric symptoms: a randomized prospective study. *Menopause.* 13 (3): 370-6.
142. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, McQuitty M, Hunter DS, Levy R, Knoops L, Cervantes F, Vannucchi AM, Barbui T, Barosi G (2012). JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 366 (9): 787-98.

143. Harrison CN, Mesa RA, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoops L, Squier M, Sirulnik A, Mendelson E, Zhou X, Copley-Merriman C, Hunter DS, Levy RS, Cervantes F, Passamonti F, Barbui T, Barosi G, Vannucchi AM (2013). Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. *Br J Haematol.* 162 (2): 229-39.
144. Hauner H (2013). Diabetesepidemie und Dunkelziffer. In: Deutscher Gesundheitsbericht: Diabetes 2013. Von der Deutschen Diabetes Hilfe. <http://www.diabetesde.org>. Letzter Zugriff: 28.03.2015.
145. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH Jr, Kaempgen E, Martín-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Martin AM, Swann S, Haney P, Mirakhur B, Guckert ME, Goodman V, Chapman PB (2012). Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 380 (9839): 358-65.
146. Häussler B, Höer A, Hempel E (2013): Arzneimittel-Atlas 2012. Der Arzneimittelverbrauch in der GKV. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
147. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzbach G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups (2012). Intravitreal afibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 119(12): 2537-48.
148. Hemery C, Ryvlin P, Rheims S (2014). Prevention of generalized tonic-clonic seizures in refractory focal epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia.* 55(11):1789-99.
149. Herbrecht R, Cernohous P, Engert A, Le Gouill S, Macdonald D, Machida C, Myint H, Saleh A, Singer J, Wilhelm M, van der Jagt R (2013). Comparison of pixantrone-based regimen (CPOP-R) with doxorubicin-based therapy (CHOP-R) for treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 24 (10): 2618-23.
150. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ (2010). Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 363 (8): 711-23.
151. Hoffmann S, Vitzthum K, Mache S, Spallek M, Quarcoo D, Groneberg DA, Uibel S (2009). Multiple Sklerose: Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Prakt Arb med.* 17: 12-18.
152. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO, Paré PD (2004). The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 350(26): 2645-53.
153. Holz FG, Roider J, Ogura Y, Korobelnik JF, Simader C, Groetzbach G, Vitti R, Berliner AJ, Hiemeyer F, Beckmann K, Zeitz O, Sandbrink R (2013). VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmol.* 97(3): 278-84.
154. IMS Health (2013). Der pharmazeutische Markt (DPM) 2012.
155. IMS Health (2014). Der pharmazeutische Markt (DPM) 2013.
156. IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2012). IQWiG-Berichte – Nr. 133 Vemurafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag A12-08 Stand 13.06.2012. https://www.iqwig.de/download/A12-08_Vemurafenib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf, letzter Zugriff 23.06.2015.
157. IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013a). IQWiG-Berichte – Nr. 203 Dabrafenib –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag A13-35. Stand 23.12.2013. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-393/2013-12-23_A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, letzter Zugriff 23.06.2015.

158. IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013b) . IQWiG-Berichte Nr. 201 – Aflibercept (Eylea – neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand 19.12.2013. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-380/2013-12-19_A13-36_Aflibercept-Eylea_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, letzter Zugriff 23.06.2015.
159. IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013c). IQWiG-Berichte – Nr. 155. Dapagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V . Auftrag A12-18. Stand 12.03.2013. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-207/Dapagliflozin_Nutzenbewertung_IQWiG-35a.pdf, letzter Zugriff 23.06.2015.
160. IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2014a). IQWiG-Berichte – Nr. 210 Addendum zum Auftrag A13-35 Dabrafenib – Addendum. Auftrag A14-10. Stand 14.03.2014. https://www.iqwig.de/download/A14-10_Addendum-zum-Auftrag-A13-35_Dabrafenib.pdf, letzter Zugriff 23.06.2015.
161. IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015). IQWiG-Berichte Nr. 268 – Pasireotid (neues Anwendungsgebiet) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Stand 12.03.2015. https://www.iqwig.de/download/G14-14_Pasireotid_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf, letzter Zugriff 23.06.2015.
162. IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015a). IQWiG-Berichte Nr. 313 – Fingolimod (Ablauf Befristung) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Auftrag A15-12 Stand 29.06.2015. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-822/2015-06-29_Nutzenbewertung-IQWiG_Fingolimod.pdf, letzter Zugriff 23.06.2015.
163. Janssen Cilag (2013): Rote Hand-Brief: Vorgehensweise bei Auftreten schwerer Hautreaktionen in Verbindung mit einer INVICO®-Therapie (Telaprevir). Stand: 08.04.2013.
164. Janssen Cilag (2014a). Fachinformation Dacogen® 50mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juli 2014.
165. Janssen Cilag (2014b). Fachinformation Edurant® 25 mg Filmtabletten. Stand der Information: März 2014.
166. Johansson S, Read J, Oliver S, Steinberg M, Li Y, Lisbon E, Mathews D, Leese PT, Martin P (2014). Pharmacokinetic evaluations of the co-administrations of Vandetanib and metformin, digoxin, midazolam, omeprazole or ranitidine. *Clin Pharmacokinet*. 53(9): 837-47.
167. Jones PW, Rennard SI, Agusti A, Chanez P, Magnussen H, Fabbri L, Donohue JF, Bateman ED, Gross NJ, Lamarca R, Caracta C, Gil EGD (2011). Efficacy and safety of once-daily aclidinium in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 26(12): 55.
168. Jones PW, Singh D, Bateman ED, Agusti A, Lamarca R, de Miquel G, Segarra R, Caracta C, Garcia Gil E (2012). Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J*. 40(4): 830-6.
169. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, Gau JP, Chou WC, Buckstein R, Cermak J, Kuo CY, Oriol A, Ravandi F, Faderl S, Delaunay J, Lysák D, Minden M, Arthur C (2012). Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 30 (21): 2670-7.
170. Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, Lakkis H, Garcia Gil E, Caracta CF; ACCORD I study investigators (2012). Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD*. 9(2): 90-101.
171. Kleefstra N, Drion I, van Hateren KJ, Holleman F, Goudsward AN, Bilo HJ (2013). [SGLT-2 inhibitors: diabetes treatment by glycosuria; literature review on the effect of dapagliflozin]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 157: A5969.

172. Klein Hesselink EN, Steenvoorden D, Kapiteijn E, Corssmit EP, van der Horst-Schrivers AN, Lefrandt JD, Links TP, Dekkers OM (2015). Therapy of endocrine disease: response and toxicity of small-molecule tyrosine kinase inhibitors in patients with thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 172(5):R215-25.
173. Kobayakawa M, Kojima Y (2011). Tegafur/gimeracil/oteracil (S-1) approved for the treatment of advanced gastric cancer in adults when given in combination with cisplatin: a review comparing it with other fluoropyrimidine-based therapies. *Onco Targets Ther.* 4: 193-201.
174. Köck R, Mellmann A, Schaumburg F, Friedrich AW, Kipp F, Becker K (2011). The epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 108: 761-767.
175. Kompetenznetz Maligne Lymphome (2008). Anaplastisches großzelliges Lymphom. <http://www.lymphome.de/InfoLymphome/PathologieUndKlassifikation/KlassNHL/AnaplaGrossLymph.jsp>. Letzter Zugriff 23.06.2015.
176. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, Midena E, Kaiser PK, Terasaki H, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Zeitz O, Metzig C, Brown DM (2014). Intravitreal afibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 121(11): 2247-54.
177. Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V, Endziniene M, Hong Z, French J, Yang H, Squillacote D, Edwards HB, Zhu J, Laurenza A (2012). Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology.* 78 (18): 1408-15.
178. Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E, Kwan P, Shih JJ, Squillacote D, Yang H, Gee M, Zhu J, Laurenza A (2013). Perampanel, a selective, noncompetitive α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antagonist, as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures: interim results from phase III, extension study 307. *Epilepsia.* 54 (1): 126-34.
179. Krug, Utz; Büchner, Thomas; Berdel, Wolfgang; Müller-Tidow, Carsten (2011). Behandlung älterer Patienten mit AML. *Dtsch Arztebl. Int* 108 (51-52): 863-70.
180. Kurth BM (2012). Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). *Bundesgesundheitsbl* 55: 980-999.
181. Larkin J, Del Vecchio M, Asciero PA, Krajsova I, Schachter J, Neyns B, Espinosa E, Garbe C, Sileni VC, Gogas H, Miller WH Jr, Mandalà M, Hospers GA, Arance A, Queirolo P, Hauschild A, Brown MP, Mitchell L, Veronese L, Blank CU (2014). Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol.* 15 (4): 436-44.
182. Lethaby A, Hogervorst E, Richards M, Yesufu A, Yaffe K (2008). Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Issue 1. Art. No.: CD003122. DOI: 10.1002/14651858.CD003122.pub2.
183. Lindh-Astrand L, Bixo M, Hirschberg AL, Sundström-Poromaa I, Hammar M (2010). A randomized controlled study of taper-down or abrupt discontinuation of hormone therapy in women treated for vasomotor symptoms. *Menopause.* 17 (1): 72-9.
184. Long SW, Olsen RJ, Mehta SC, Palzkill T, Cernoch PL, Perez KK, Musick WL, Rosato AE, Musser JM (2014). PBP2a mutations causing high-level Ceftaroline resistance in clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 58: 6668-6674.
185. Ludwig WD (2015). Anforderungen an die Arzneimittelentwicklung in der Onkologie, in Trittin C (Hg), Sammelband Versorgungsforschung. St. Augustin; Asgard.

186. Ludwig WD, Schildmann J (2015). Kostenexplosion in der medikamentösen Therapie onkologischer Erkrankungen. Ursachen, Lösungsansätze und medizinethische Voraussetzungen. *Der Onkologe* 08/15. DOI 10.1007/s00761-015-2958-5.
187. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V (2004). Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 4. Art. No.: CD002978. DOI: 10.1002/14651858.CD002978.pub2.
188. Mancini T, Porcelli T, Giustina A (2010). Treatment of Cushing disease: overview and recent findings. *Ther Clin Risk Manag*. 6: 505-16.
189. Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, Weisberg E, Taneepanichskul S, Melis GB, Sundström-Poromaa I, Korver T (2011). Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 β -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 16: 430-443.
190. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A (2012). Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 7. Art. No.: CD004143. DOI: 10.1002/14651858.CD004143.pub4.
191. Massicotte MH, Borget I, Broutin S, Baracos VE, Lebouleux S, Baudin E, Paci A, Deroussent A, Schlumberger M, Antoun S (2013). Body composition variation and impact of low skeletal muscle mass in patients with advanced medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib: results from a placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 98(6): 2401-8.
192. Matthaei S, Bowering K, Rohwedder K, Grohl A, Parikh S; Study 05 Group (2015). Dapagliflozin Improves Glycemic Control and Reduces Body Weight as Add-on Therapy to Metformin Plus Sulfonylurea: A 24-Week Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Diabetes Care*. 38: 365-372.
193. Matthes J (2014). Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System. In: Fricke U, Beck T (Hrsg.). *Neue Arzneimittel. Fakten und Bewertungen*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. Band 21: 157-180.
194. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, Ribas A, Hogg D, Hamid O, Ascierto PA, Garbe C, Testori A, Maio M, Lorigan P, Lebbé C, Jouary T, Schadendorf D, O'Day SJ, Kirkwood JM, Eggermont AM, Dréno B, Sosman JA, Flaherty KT, Yin M, Caro I, Cheng S, Trunzer K, Hauschild A (2014). Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 15 (3): 323-32.
195. McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, Gries M, Konstan MW, Wainwright C, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Plant B, Munck A, Jiang Y, Gilmartin G, Davies JC; VX08-770-105 (PERSIST) Study Group (2014). Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med*. 2: 902-910.
196. Mendes RE, Tsakris A, Sader HS, Jones RN, Biek D, McGhee P, Appelbaum PC, Kosowska-Shick K (2012). Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* displaying increased MICs of ceftaroline. *J Antimicrob Chemother*. 67: 1321-1324.
197. Mesa RA, Verstovsek S, Gupta V, Mascarenhas JO, Atallah E, Burn T, Sun W, Sandor V, Gotlib J (2015). Effects of ruxolitinib treatment on metabolic and nutritional parameters in patients with myelofibrosis from COMFORT-I. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 15 (4): 214-221.e1.
198. Meyer E, Schröder C, Gastmeier P, Geffers C (2014). The reduction of nosocomial MRSA infection in Germany: an analysis of data from the Hospital Infection Surveillance System (KISS) between 2007 and 2012. *Dtsch Arztebl Int*. 111: 331-336.
199. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, Lubsch L, Hazle L, Sabadosa K, Marshall B, Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee (2013). Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 187: 680-689.

200. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, Supparatpinyo K, Walmsley S, Crauwels H, Rimsky LT, Vanveggel S, Boven K; ECHO study group (2011). Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet.* 378 (9787): 238-46.
201. Molina JM, Clumeck N, Orkin C, Rimsky LT, Vanveggel S, Stevens M; ECHO and THRIVE Study Groups (2014). Week 96 analysis of rilpivirine or efavirenz in HIV-1-infected patients with baseline viral load \leq 100 000 copies/mL in the pooled ECHO and THRIVE phase 3, randomized, double-blind trials. *HIV Med.* 15 (1): 57-62.
202. Moskowitz AJ, Schöder H, Yahalom J, McCall SJ, Fox SY, Gerecitano J, Grewal R, Hamlin PA, Horwitz S, Kobos R, Kumar A, Matasar M, Noy A, Palomba ML, Perales MA, Portlock CS, Sauter C, Shukla N, Steinherz P, Straus D, Trippett T, Younes A, Zelenetz A, Moskowitz CH (2015). PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 16 (3): 284-92.
203. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Oudard S, Gore ME, Tarazi J, Hariharan S, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Rini B (2013). Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 14 (6): 552-62.
204. MSD (2015). Zoely 2,5 mg/1,5 mg Filmtabletten. Stand der Information: Januar 2015.
205. MSD (2012): Rote-Hand-Brief – Information für Angehörige der medizinischen Fachkreise über Arzneimittelinteraktionen zwischen Victrelis® (Boceprevir) und Ritonavir-geboosterten HIV-Proteaseinhibitoren. Stand: 23.02.2012.
206. Müller FM, Bend J, Rietschel E (2013). S3 - Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“, Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. AWMF-Register Nr. 026/022, Klasse: S3. Aktueller Stand 06/2013. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-022I_S3_Lungenerkrankung_bei_Mukoviszidose_Modul_1_2013-06_01.pdf. Letzter Zugriff 23.06.2015.
207. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M (2008). Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 9., vollständig neu bearbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
208. N.N (2013). Ceftaroline fosamil: just another intravenous antibiotic. *Prescrire Int.* 22: 291.
209. Naehrlich L, Stuhrmann-Spangenberg M, Barben J, Bargon J, Blankenstein O, Bremer W, Brunsmann F, Buchholz T, Ellemerter H, Fusch C, Gembruch U, Hammermann J, Jacobitz J, Jung A, Keim V, Loff S, Mayr S, Pfeiffer-Auler S, Rossi R, Sitter H, Stern M, Straßburg C, Derichs N (2013). S2-Konsensus-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrischen Pneumologie. AWMF-Register Nr. 026/023 Klasse: S2k. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-023IS_2k_Diagnose_der_Mukoviszidose_2013-07.pdf. Letzter Zugriff 27.04.2015.
210. NVL – Nationale VersorgungsLeitlinie (2013). Therapie des Typ-2-Diabetes Langfassung. 1. Auflage, Version 4: August 2013. Zuletzt geändert: November 2014. Gültigkeit 2018. AWMF – RegisterNr.: nvl-001g. www.awmf.org, letzter Zugriff: 28.03.2015.
211. NCCN – National Comprehensive Cancer Network (2014). Non-Hodgkin's Lymphomas – Clinical Practice Guidelines in Oncology. <http://www.nccn.org/about/nhl.pdf>. Stand der Information: April 2014. Letzter Zugriff: 24.07.2015.
212. Nelson HD (2002). Hormone Replacement Therapy and Osteoporosis. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK42693/>. Letzter Zugriff 23.06.2015.
213. Ness J, Aronow WS, Beck G (2006). Menopausal symptoms after cessation of hormone replacement therapy. *Maturitas.* 53 (3): 356-61.

214. Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V. (2014). Informationsbroschüre Cushing-Syndrom für Patientinnen und Patienten. http://www.glandula-online.de/fileadmin/krankheitsbilder_broschueren/Cushing.pdf. Letzter Zugriff: 15.05.2015.
215. Nguyén-Pascal ML, Thomas JL, Bergougnoux L, Garnero P, Drapier-Faure E, Delmas PD (2005). Nomegestrol acetate may enhance the skeletal effects of estradiol on biochemical markers of bone turnover in menopausal women after a 12-week treatment period. *Climacteric*. 8: 136-145.
216. Ni H, Soe Z, Moe S (2014). Aclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 9:CD010509. doi: 10.1002/14651858.CD010509.pub2.
217. Nordic Pharma (2013). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg Hartkapseln bzw. Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg Hartkapseln. Stand der Information: September 2013.
218. Novartis Pharma (2014). Fachinformation Lucentis® Injektionslösung. Stand der Information: September 2014.
219. Novartis Pharma (2015a). Fachinformation Signifor® Injektionslösung. Stand der Information: März 2015.
220. Novartis Pharma (2015b). Fachinformation Signifor® Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension. Stand der Information: März 2015.
221. Novartis Pharma (2015c). Fachinformation Jakavi® Tabletten. Stand der Information: April 2015.
222. NVL – Nationale VersorgungsLeitlinie (2012). Nationale VersorgungsLeitlinie COPD. Langfassung. Version 1.9. Stand: Januar 2012. Gültigkeit abgelaufen – Leitlinie in Überarbeitung. <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/copd/copd-vers1.9-lang.pdf>, letzter Zugriff: 28.12.2014.
223. Oba Y, Lone NA (2015). Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonists in preventing COPD exacerbations: a network meta-analysis and meta-regression. *Ther Adv Respir Dis*. 9 (1): 3-15.
224. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group (2012). Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii110-9.
225. Parry BL (2008). Perimenopausal depression. *Am J Psychiatry*. 165 (1): 23-7.
226. Passamonti F, Maffioli M, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Barbui T, Caramazza D, Pieri L, Rumi E, Gisslinger H, Knoops L, Kiladjian JJ, Mora B, Hollaender N, Pascutto C, Harrison C, Cazzola M (2014). Impact of ruxolitinib on the natural history of primary myelofibrosis: a comparison of the DIPSS and the COMFORT-2 cohorts. *Blood*. 123 (12): 1833-5.
227. Patel S, Sinha IP, Dwan K, Echevarria C, Schechter M, Southern KW (2015). Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 3. Art. No.: CD009841. DOI: 10.1002/14651858.CD009841.pub2.
228. Patsalos PN (2015). The clinical pharmacology profile of the new antiepileptic drug perampanel: A novel noncompetitive AMPA receptor antagonist. *Epilepsia*. 56(1): 12-27.
229. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E (2012). ESMO Guideline Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 23 Suppl 7:vii56-64.
230. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, de Mendoza FH, Digumarti R, Gomez H, Zinzani PL, Schiller G, Rizzieri D, Boland G, Cernohous P, Wang L, Kuepfer C, Gorbatchevsky I, Singer JW (2012). Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*. 13(7): 696-706.
231. Pfannkuche M, Glaeske G, Neye H, Schöffski O, Hoffmann F (2009). Kostenvergleiche für Arzneimittel auf der Basis von DDD im Rahmen der Vertragsärztlichen Versorgung. *Gesundh ökon Qual manag*. 14 (1): 17-23.

232. Pfizer (2014a). Fachinformation Inlyta® 1/3/5/7 mg Filmtabletten. Stand der Information: Mai 2014.
233. Pfizer (2014b). Fachinformation Xalkori® 200/250 mg Hartkapseln. Stand der Information: August 2014.
234. Porter DP, Kulkarni R, Fralich T, Miller MD, White KL (2015). 96-week resistance analyses of the STaR study: rilpivirine/emtricitabine/tenofovir DF versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in antiretroviral-naive, HIV-1-infected subjects. *HIV Clin Trials.* 16 (1): 30-8.
235. Prescribe Int. (2012). Vemurafenib. Value unclear in metastatic melanoma. *Prescribe Int.* 32 (344): 414-416.
236. Prescribe Int. (2012a). Estradiol + Nomegestrol + Nomegestrol. *Prescribe Int.* 21 (133): 292.
237. Prescribe Int. (2013a). Ivacaftor – Uncertain harm-benefit balance. *Prescribe Int.* 22 (142): 229.
238. Prescribe Int. (2013b). Tegafur + gimeracil + oteracil. Just another fluorouracil precursor. *Prescribe Int.* 22 (138): 122.
239. Prescribe Int. (2014a). Decitabine. Acute myeloid leukaemia: no progress. *Prescribe Int.* 23 (148): 92-4. Review.
240. Prescribe Int. (2014b). Vemurafenib (Zelboraf) with longer follow up. *Prescribe Int.* 34 (374): 893-894.
241. Prescribe Int. (2015). Vemurafenib (Zelboraf) with longer follow-up. Metastatic melanoma: a few extra months of life, but many adverse effects. *Prescribe Int.* 24 (159): 89-90.
242. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, Matous J, Ramchandren R, Fanale M, Connors JM, Yang Y, Sievers EL, Kennedy DA, Shustov A (2012). Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol.*; 30 (18): 2190-6.
243. Pro Familia (2013). Pearl Index. <http://www.profamilia.de/erwachsene/verhuetung/pearl-index.html>. Stand der Information: 20.09.2013. Letzter Zugriff: 24.07.2015.
244. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordoñez C, Elborn JS; VX08-770-102 Study Group (2011). A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 365: 1663-1672.
245. Rathmann W, Strassburger K, Heier M, Holle R, Thorand B, Giani G, Meisinger C (2009). Incidence of Type 2 diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors. *KORA S4/F4 Cohort study, Diab Med* 26: 1212-1219.
246. Reid R, Abramson BL, Blake J, Desindes S, Dodin S, Johnston S, Rowe T, Sodhi N, Wilks P, Wolfman W; Menopause and Osteoporosis Working Group, Fortier M, Reid R, Abramson BL, Blake J, Desindes S, Dodin S, Graves L, Guthrie B, Khan A, Johnston S, Rowe T, Sodhi N, Wilks P, Wolfman W (2014). Menopause and Osteoporosis Working Group; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Managing menopause. *J Obstet Gynaecol Can.* 36: 830-838.
247. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. (2010). Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 340: c2519.
248. Riccobene TA, Rekeda L, Rank D, Llorens L (2013). Evaluation of the effect of a supratherapeutic dose of intravenous ceftaroline fosamil on the corrected QT interval. *Antimicrob Agents Chemother.* 57: 1777-1783.
249. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, Michaelson MD, Gorbunova VA, Gore ME, Rusakov IG, Negrier S, Ou YC, Castellano D, Lim HY, Uemura H, Tarazi J, Cella D, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Motzer RJ (2011). Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 378(9807): 1931-1939.

250. Rini BI, Melichar B, Ueda T, Grünwald V, Fishman MN, Arranz JA, Bair AH, Pithavala YK, Andrews GI, Pavlov D, Kim S, Jonasch E (2013). Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 14 (12): 1233-42.
251. RKI – Robert Koch-Institut (2013). HIV/Aids. RKI-Ratgeber für Ärzte. Stand der Information: 20.12.2013. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HIV_AIDS.html, letzter Zugriff 22.06.2015.
252. RKI – Robert Koch-Institut (2014a). Chronische Lungenerkrankungen. http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische_Erkrankungen/lungenerkrankungen/lungenerkrankungen_tab.html;jsessionid=0F3A062733A30AB39DC93A14CF095465.2_cid363, letzter Zugriff 22.06.2015.
253. RKI – Robert Koch-Institut (2014b). Epidemiologisches Bulletin. Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland (Stand: Ende 2013) http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/44_14.pdf?__blob=publicationFile, letzter Zugriff 22.06.2015.
254. RKI & GEKID – Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (2012). Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Krebs in Deutschland 2007/2008. http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf?__blob=publicationFile. Letzter Zugriff: 28.05.2015.
255. RKI & GEKID – Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (2013a). Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Krebs in Deutschland 2009/2010. Non-Hodgkin-Lymphome. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/kid_2013_c82-85_non_hodgkin.pdf?__blob=publicationFile, letzter Zugriff 22.06.2015.
256. RKI & GEKID – Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (2013b). Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Krebs in Deutschland 2009/2010. Magen. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/kid_2013_c16_magen.pdf?__blob=publicationFile, letzter Zugriff 22.06.2015.
257. RKI & ZfKD (2013a). Robert-Koch-Institut & Zentrum für Krebsregisterdaten – Krebsarten – Nierenkrebs. http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Nierenkrebs/nierenkrebs_node.html. Stand der Information: 13.12.2013. Letzter Zugriff: 26.02.2015.
258. RKI & ZfKD (2013b). Robert Koch Institut & Zentrum für Krebsregisterdaten (2013b): Krebs in Deutschland 2009/2010 – Morbus Hodgkin http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf?__blob=publicationFile. Stand der Information: 09.08.2013. Letzter Zugriff: 28.05.2015.
259. RKI & ZfKD – Robert Koch-Institut & Zentrum für Krebsregisterdaten (2013c). Krebsarten. Leukämien. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leukaemien/leukaemien_node.html, letzter Zugriff 22.06.2015.
260. RKI & ZfKD – Robert Koch-Institut & Zentrum für Krebsregisterdaten (2015). Magenkrebs (Magenkarzinom) ICD-10 C16. Stand der Information: 25.03.2015. http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.html, letzter Zugriff 22.06.2015.
261. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M D JW, Garbe C, Lebbe C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH Jr, Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen TT, Humphrey R, Hoos A, Wolchok JD (2011a). Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 364: 2517–2526.

262. Robert C, Arnault JP, Mateus C (2011b). RAF inhibition and induction of cutaneous squamous cell carcinoma. *Curr Opin Oncol.* 23 (2): 177-82.
263. Roche (2013). Fachinformation Zelboraf® 240 mg Filmtabletten. Stand der Information: Dezember 2013.
264. Roche (2013a). Rote-Hand-Brief: Zelboraf® (Vemurafenib) Wichtige Arzneimittelwarnung: Risiko für eine Progression maligner Erkrankungen und Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) in Verbindung mit Zelboraf® (Vemurafenib). Stand: 30.08.2013.
265. Rosenfeld W, Conry J, Lagae L, Rozentals G, Yang H, Fain R, Williams B, Kumar D, Zhu J, Laurenza A (2015). Efficacy and safety of perampanel in adolescent patients with drug-resistant partial seizures in three double-blind, placebo-controlled, phase III randomized clinical studies and a combined extension study. *Eur J Paediatr Neurol.* pii: S1090-3798(15)00042-2.
266. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 288 (3): 321-33.
267. Ryan R, Dayaram YK, Schaible D, Coate B, Anderson D (2013). Outcomes in older versus younger patients over 96 weeks in HIV-1- infected patients treated with rilpivirine or efavirenz in ECHO and THRIVE. *Curr HIV Res.* 11 (7): 570-5.
268. Scheen AJ (2015). Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 75: 33-59.
269. Scherbaum WA (2015). Informationen für Patienten und Fachleute aus erster Hand. Schwerpunkt: Endokrinologie/Diabetologie. Morbus Cushing. <http://www.diabetes-deutschland.de/morbuscushing/>, letzter Zugriff: 15.05.2014.
270. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, Køber L, Jensen JE (2012). Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ.* 345: e6409.
271. Schöfer H, Bruns R, Effendy I, Hartmann M, Jappe U, Plettenberg A, Reimann H, Seifert H, Shah P, Sunderkötter C1, Weberschock T, Wichelhaus TA, Nast A (2011). Diagnostik und Therapie Staphylococcus aureus bedingter Infektionen der Haut und Schleimhäute. S2k – IDA Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft u.a. AWMF-Register Nr.: 013/038.
272. Schrader WF (2006). [Age-related macular degeneration: a socioeconomic time bomb in our aging society]. *Ophthalmologe.* 103 (9): 742-8.
273. Schwabe U & Paffrath D (2011). Arzneiverordnungs-Report 2011. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
274. Schwabe U & Paffrath D (2013). Arzneiverordnungs-Report 2013. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
275. Schwabe U & Paffrath D (2014). Arzneiverordnungs-Report 2014. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
276. Schwabe U (2014). Sexualhormone. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2014. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
277. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinò L, Ahn M, De Pas T, Besse B, Solomon B, Blackhall FH, Wu Y, Thomas M, O'Byrne KJ, Moro-Sibilot D, Camidge R, Hirsh V, Mok TSK, Tassell V, Polli A, Janne PA (2012). Phase III study of crizotinib versus. pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive NSCLC (PROFILE 1007). Presented at the 37th ESMO Congress (abstract 2862), Wien. <http://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2012/Phase-III-study-of-crizotinib-versus-pemetrexed-or-docetaxel-chemotherapy-in-patients-with-advanced-ALK-positive-non-small-cell-lung-cancer-NSCLC-PROFILE-1007>. Letzter Zugriff: 22.06.2015.

278. Shirley DA, Heil EL, Johnson JK (2013). Ceftaroline fosamil: a brief clinical review. *Infect Dis Ther.* 2: 95-110.
279. Sitruk-Ware R (2004). New progestogens: a review of their effects in perimenopausal and postmenopausal women. *Drugs Aging.* 21: 865-883.
280. Skouby SO (2010). Contraceptive use and behavior in the 21st century: a comprehensive study across five European countries. *Eur J Contracept Reprod Health Care. Suppl 2:* S42-53.
281. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, McArthur GA, Hutson TE, Moschos SJ, Flaherty KT, Hersey P, Kefford R, Lawrence D, Puzanov I, Lewis KD, Amaravadi RK, Chmielowski B, Lawrence HJ, Shyr Y, Ye F, Li J, Nolop KB, Lee RJ, Joe AK, Ribas A (2012). Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med.* 366(8): 707-14.
282. Stomati M, Bersi C, Rubino S, Palumbo M, Comitini G, Genazzani AD, Santuz M, Petraglia F, Genazzani AR (1997). Neuroendocrine effects of different estradiol-progestin regimens in postmenopausal women. *Maturitas.* 28: 127-135.
283. Takagi H, Mizuno Y, Niwa M, Goto SN, Umemoto T (2014). A meta-analysis of randomized controlled trials of azilsartan therapy for blood pressure reduction. *Hypertens Res.* 37(5): 432-7.
284. Takeda (2014a). Fachinformation Edarbi 20m, 40, 80 mg Tabletten. Stand der Information: September 2014.
285. Taylor-Cousar J, Niknian M, Gilmartin G, Pilewski JM; for the VX11-770-901 investigators (2015). Effect of ivacaftor in patients with advanced cystic fibrosis and a G551D-CFTR mutation: Safety and efficacy in an expanded access program in the United States. *J Cyst Fibros.* Feb 11. pii: S1569-1993(15)00010-7.
286. Teva (2013). Fachinformation Naemis®. Stand der Information: April 2013.
287. Tefferi A, Litzow MR, Pardanani (2011). A. Long-term outcome of treatment with ruxolitinib in myelofibrosis. *N Engl J Med.* 365 (15): 1455-7.
288. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (2015). Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med.* Feb 18. [Epub ahead of print].
289. van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT (2003). Epidemiology of age-related maculopathy: a review. *Eur J Epidemiol.* 18(9): 845-54.
290. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, Harrison CN, Pane F, Zachee P, Mesa R, He S, Jones MM, Garrett W, Li J, Pirron U, Habr D, Verstovsek S (2015). Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med.* 372 (5): 426-35.
291. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, Deininger M, Miller C, Silver RT, Talpaz M, Winton EF, Harvey JH Jr, Arcasoy MO, Hexner E, Lyons RM, Paquette R, Raza A, Vaddi K, Erickson-Viitanen S, Koumenis IL, Sun W, Sandor V, Kantarjian HM (2012). A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 366 (9): 799-807.
292. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, Deininger M, Miller C, Silver RT, Talpaz M, Winton EF, Harvey JH Jr, Arcasoy MO, Hexner E, Lyons RM, Paquette R, Raza A, Vaddi K, Erickson-Viitanen S, Sun W, Sandor V, Kantarjian HM (2013). The clinical benefit of ruxolitinib across patient subgroups: analysis of a placebo-controlled, Phase III study in patients with myelofibrosis. *Br J Haematol.* 161 (4): 508-16.
293. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, Deininger MW, Miller CB, Silver RT, Talpaz M, Winton EF, Harvey JH Jr, Arcasoy MO, Hexner EO, Lyons RM, Raza A, Vaddi K, Sun W, Peng W, Sandor V, Kantarjian H; COMFORT-I investigators (2015). Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica.* 100 (4): 479-88.
294. Vertex Pharmaceuticals (2015). Fachinformation Kalydeco™ 150 mg Filmtabletten. Stand der Information: Januar 2015.

295. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J (2015). Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 350: h2135.
296. Vitiello D, Naftolin F, Taylor HS (2007). Menopause: developing a rational treatment plan. *Gynecol Endocrinol*. 23 (12): 682-91.
297. Vogelmeier C, Buhl R, Crieë CP, Gillissen A, Kardos P, Köhler D, Magnussen H, Morr H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Petro W, Rabe K, Schultz K, Sitter H, Teschler H, Welte T, Wettengel R, Worth H (2007). Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie*. 61 (5): e1 40.
298. Weeraratna AT (2012). RAF around the edges--the paradox of BRAF inhibitors. *N Engl J Med*. 366 (3): 271-3.
299. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, Baudin E, Elisei R, Jarzab B, Vasselli JR, Read J, Langmuir P, Ryan AJ, Schlumberger MJ (2012). Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*. 30 (2): 134-41.
300. Wells SA Jr., Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, Raue F, Frank-Raue K, Robinson B, Rosenthal MS, Santoro M, Schlumberger M, Shah M, Waguespack SG (2015). Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. ATA Guideline medullary cancer TKIs.pdf. Letzter Zugriff: 18.06.2015.
301. Westhoff C, Kaunitz AM, Korver T, Sommer W, Bahamondes L, Darney P, Verhoeven C (2012). Efficacy, safety, and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 β -estradiol: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 119: 989-099.
302. WHO – World Health Organization (2004). Guidelines for ATC classification and DDD assignment – World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. New York: World Health Organization.
303. WHO – World Health Organization (2015a). Epilepsy. Fact Sheet No 999. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>. Stand der Information: Mai 2015. Letzter Zugriff: 31.05.2015.
304. WHO – World Health Organization (2015b). – HIV/AIDS. <http://www.who.int/hiv/en/>. Letzter Zugriff: 25.05.2015.
305. Wick-Urban B (2008). Nierenzellkarzinom. Deutlich bessere Prognose dank neuer Arzneistoffe. *Pharmazeutische Zeitung* 153 33: 14-21.
306. Wiegartz I, Thaler CJ (2011). Hormonal contraception--what kind, when, and for whom? *Dtsch Arztebl Int*. 108: 495-505.
307. Windt R (2010). Analyse der medikamentösen Versorgung von Asthmapatienten im Erwachsenenalter mit Routinedaten. Dissertation. Saarbrücken: Südwestdeutscher Verlag für Hochschulschriften.
308. Windt R, Boeschen D, Glaeske G (2014). Innovationsreport 2014 – Wissenschaftliche Studie zur Versorgung mit innovativen Arzneimitteln – Eine Analyse von Evidenz und Effizienz (Langfassung). Bremen: ZeS.
309. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, Colombo C, Davies JC, De Boeck K, Flume PA, Konstan MW, McColley SA, McCoy K, McKone EF, Munck A, Ratjen F, Rowe SM, Waltz D, Boyle MP; TRAFFIC Study Group; TRANSPORT Study Group (2015). Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*; 373(3): 220-31.
310. Xie M, Jiang Q, Xie Y (2015). Comparison between decitabine and azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome: a meta-analysis with 1,392 participants. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 15 (1): 22-8.

311. Xue H, Lu Z, Tang WL, Pang LW, Wang GM, Wong GW, Wright JM (2015). First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. Jan 11;1:CD008170. doi: 10.1002/14651858.CD008170.pub2.
312. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, Ramchandren R, Bartlett NL, Cheson BD, de Vos S, Forero-Torres A, Moskowitz CH, Connors JM, Engert A, Larsen EK, Kennedy DA, Sievers EL, Chen R (2012). Results of a pivotal phase II study of Brentuximab Vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 30 (18), 2183-2189.
313. Zaccara G, Perucca E (2014). Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord*. 16 (4): 409-31.

Abkürzungsverzeichnis

Abs.	Absatz
AKB	Arzneimittelkursbuch
AkDÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
a-t	arznei-telegramm
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DDD	Defined Daily Dose – definierte Tagesdosis
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
d.h.	das heißt
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DPhG	Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
d.V.	der Verfasser
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency – Europäische Zulassungsbehörde
engl.	englisch
FDA	Food and Drug Administration – US-Amerikanische Zulassungsbehörde
FI	Fachinformation
FVC	Forcierte Vitalkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	gastrointestinal (Magen-Darm)
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
I.E.	Internationale Einheiten

IFN	Interferon
i.m.	intramuskulär
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LL	Leitlinie
m^2	Quadratmeter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MS	Multiple Sklerose
μg	Mikrogramm
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZ	Pharmazeutische Zeitung
RKI	Robert Koch-Institut
RRMS	<i>Relapsing Remitting MS</i>
SGB V	Sozialgesetzbuch 5
TK	Techniker Krankenkasse
Tsd.	Tausend
u.a.	unter anderem
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung(en)
vs.	versus
WHO	World Health Organization - Weltgesundheitsorganisation
WIdO	Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Markteinführung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen mit der Anzahl innovativer und verbesserter Wirkstoffe im Zeitraum 1995-2012 (eigene Darstellung nach Schwabe & Paffrath, 2013)	21
Abbildung 2: Verordnungsprävalenz der neuen Wirkstoffe in Promille nach Bundesländern (nur Verordnungen im Jahr 2013) bezogen auf die Versicherten der TK.....	28
Abbildung 3: Anzahl verordneter Packungen Aclidiniumbromid je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013).....	32
Abbildung 4: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Aclidiniumbromid nach Alter und Geschlecht (2013)	32
Abbildung 5: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Aclidiniumbromid nach Monaten (2012-2013).....	33
Abbildung 6: Anzahl verordneter Packungen Aflibercept je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)	37
Abbildung 7: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Aflibercept nach Alter und Geschlecht (2013)	37
Abbildung 8: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Aflibercept nach Monaten (2012-2013)	38
Abbildung 9: Anzahl verordneter Packungen Axitinib je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)	41
Abbildung 10: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Axitinib nach Alter und Geschlecht (2013)	41
Abbildung 11: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Axitinib nach Monaten (2012-2013)	42
Abbildung 12: Anzahl verordneter Packungen Azilsartanmedoxomil je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)	45
Abbildung 13: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Azilsartanmedoxomil nach Alter und Geschlecht (2013)	45
Abbildung 14: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Azilsartanmedoxomil nach Monaten (2012-2013).....	46
Abbildung 15: Anzahl verordneter Packungen Brentuximabvedotin je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)	49
Abbildung 16: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Brentuximabvedotin nach Alter und Geschlecht (2013).....	49
Abbildung 17: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Brentuximabvedotin nach Monaten (2012-2013)	50
Abbildung 18: Anzahl verordneter Packungen Crizotinib je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)	55
Abbildung 19: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Crizotinib nach Alter und Geschlecht (2013)	55
Abbildung 20: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Crizotinib nach Monaten (2012-2013)	56
Abbildung 21: Anzahl verordneter Packungen Dapagliflozin je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)	59
Abbildung 22: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Dapagliflozin nach Alter und Geschlecht (2013)	59
Abbildung 23: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Dapagliflozin nach Monaten (2012-2013)	60
Abbildung 24: Anzahl verordneter Packungen Decitabin je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)	63
Abbildung 25: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Decitabin nach Alter und Geschlecht (2013)	63
Abbildung 26: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Decitabin nach Monaten (2012-2013)	64
Abbildung 27: Anzahl verordneter Packungen Ivacaftor je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)	67
Abbildung 28: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Ivacaftor nach Alter und Geschlecht (2013)	67
Abbildung 29: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Ivacaftor nach Monaten (2012-2013)	68
Abbildung 30: Anzahl verordneter Packungen Nomegestrolacetat + Estradiol (orales Kontrazeptivum) je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)	71
Abbildung 31: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Nomegestrolacetat + Estradiol (orales Kontrazeptivum) nach Alter und Geschlecht (2013)	71
Abbildung 32: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Nomegestrolacetat + Estradiol (orales Kontrazeptivum) nach Monaten (2012-2013)	72
Abbildung 33: Anzahl verordneter Packungen Nomegestrolacetat + Estradiol (Hormontherapie) je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)	75
Abbildung 34: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Nomegestrolacetat + Estradiol (Hormontherapie) nach Alter und Geschlecht (2013)	75
Abbildung 35: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Nomegestrolacetat + Estradiol (Hormontherapie) nach Monaten (2012-2013)	76
Abbildung 36: Anzahl verordneter Packungen Pasireotid je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)	80
Abbildung 37: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Pasireotid nach Alter und Geschlecht (2013)	80
Abbildung 38: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Pasireotid nach Monaten (2012-2013)	81
Abbildung 39: Anzahl verordneter Packungen Perampanel je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)	84
Abbildung 40: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Perampanel nach Alter und Geschlecht (2013)	84
Abbildung 41: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Perampanel nach Monaten (2012-2013)	85
Abbildung 42: Anzahl verordneter Packungen Pixantron je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013).....	88
Abbildung 43: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Pixantron nach Alter und Geschlecht (2013)	88

Abbildung 44: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Pixantron nach Monaten (2012-2013).....	89
Abbildung 45: Anzahl verordneter Packungen Rilpivirin je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)	92
Abbildung 46: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Rilpivirin nach Alter und Geschlecht (2013).....	92
Abbildung 47: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Rilpivirin nach Monaten (2012-2013).....	93
Abbildung 48: Anzahl verordneter Packungen Ruxolitinib je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)	96
Abbildung 49: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Ruxolitinib nach Alter und Geschlecht (2013).....	96
Abbildung 50: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Ruxolitinib nach Monaten (2012-2013)	97
Abbildung 51: Anzahl verordneter Packungen Tegafur + Gimeracil + Oteracil je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013).....	100
Abbildung 52: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Tegafur + Gimeracil + Oteracil nach Alter und Geschlecht (2013)	100
Abbildung 53: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Tegafur + Gimeracil + Oteracil nach Monaten (2012-2013)	101
Abbildung 54: Anzahl verordneter Packungen Vandetanib je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013).....	104
Abbildung 55: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Vandetanib nach Alter und Geschlecht (2013)	104
Abbildung 56: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Vandetanib nach Monaten (2012-2013).....	105
Abbildung 57: Anzahl verordneter Packungen Vemurafenib je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)	108
Abbildung 58: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Vemurafenib nach Alter und Geschlecht (2013)	108
Abbildung 59: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Vemurafenib nach Monaten (2012-2013)	109
Abbildung 60: Anzahl verordneter Packungen Apixaban je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)	113
Abbildung 61: Anzahl verordneter Packungen Boceprevir je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)	113
Abbildung 62: Anzahl verordneter Packungen Telaprevir je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)	114
Abbildung 63: Anzahl verordneter Packungen Ticagrelor je Monat nach Packungsgrößen (2012-2013)	114
Abbildung 64: Verordnungsprävalenz der neuen Wirkstoffe aus dem Jahr 2012 ohne Zusatznutzen („rote Ampel“) für TK-Versicherte in Promille nach Bundesländern (nur Verordnungen im Jahr 2013)	119
Abbildung 65: Ausgaben und verordnete Packungen von Fingolimod nach Alter der TK-Versicherten mit einer MS-Diagnose im Jahr 2013	123
Abbildung 66: Verteilung der Patienten mit Fingolimod-Verordnungen nach Alter und Geschlecht im Jahr 2013	124
Abbildung 67: Verordnete Packungen Fingolimod nach Alter und Geschlecht im Jahr 2013	124
Abbildung 68: Anzahl der mit Fingolimod behandelten Versicherten nach Arztgruppen in den Jahren 2012 und 2013.....	125
Abbildung 69: Verordnete Packungen von Fingolimod nach Arztgruppen in den Jahren 2012 und 2013	126
Abbildung 70: Umsatz von Fingolimod nach Arztgruppen in den Jahren 2012 und 2013.....	126
Abbildung 71: Stufentherapie der Multiplen Sklerose	128
Abbildung 72: Ausgaben und verordnete Packungen von Azathioprin nach Alter der TK-Versicherten mit einer MS-Diagnose im Jahr 2013	129
Abbildung 73: Verordnete Packungen von Azathioprin nach Alter und Geschlecht im Jahr 2013	130
Abbildung 74: Anzahl der MS-Patientinnen und Patienten mit Verordnung von Azathioprin nach Arztgruppen.....	131
Abbildung 75: Packungsverordnung von Azathioprin nach Arztgruppen bei der Diagnose MS in den Jahren 2012 und 2013	131
Abbildung 76: Umsätze von Azathioprin nach Arztgruppen in den Jahren 2012 und 2013	132
Abbildung 77: Übersicht der Anzahl TK-versicherter Frauen je Alterscluster mit und ohne Hormontherapie* in den Jahren 2011 bis 2013	148

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Indikationen der neuen Arzneimittel des Jahres 2012	13
Tabelle 2: Quantitative Charakteristika der Anteile von neuen Arzneimitteln des Jahres 2012 in den Jahren 2012 und 2013 auf Basis der TK-Routinedaten.....	14
Tabelle 3: Im Report bewertete neue Wirkstoffe des Jahres 2012 und die entsprechenden ATC-Codes	20
Tabelle 4: Übersicht der neuen Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen des Jahres 2012 und deren Bewertungen in Standardwerken	24
Tabelle 5: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2012 – nach Umsatz im Jahr 2013 (TK und gesamter Apothekenmarkt Deutschlands)	25
Tabelle 6: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2012 – nach Anzahl verordneter Packungen im Jahr 2013 (TK und gesamter Apothekenmarkt Deutschlands)	26
Tabelle 7: Anzahl, Alter und Geschlecht der Versicherten mit mindestens einer Verordnung der neuen Wirkstoffe (Daten aus dem Jahr 2013)	29
Tabelle 8: Umsatzzahlen der Arzneimittel des letzten Innovationsreportes im Jahr 2013 und Änderungen zum Vorjahr (TK-Daten).....	111
Tabelle 9: Verordnungszahlen der Arzneimittel des letzten Innovationsreportes im Jahr 2013 und Änderungen zum Vorjahr (TK-Daten).....	112
Tabelle 10: Zusammenfassung der Wirkstoffbewertungen (neue Wirkstoffe des Jahres 2012) nach dem im Report genutzten Ampelschema	115
Tabelle 11: Gesamt-Score Innovationsbewertung	117
Tabelle 12: Gesamt-Score Innovationsbewertung <i>Orphan Drugs</i>	118
Tabelle 13: Übersicht der Verordnungen von Fingolimod und weiterer medikamentöser Therapien bei TK-Versicherten mit MS-Erkrankung (ICD G35)	122
Tabelle 14: Verteilung und Anzahl der MS-Patientinnen und Patienten auf die Wirkstoffe Azathioprin und Fingolimod auf Basis von TK-Routinedaten	129
Tabelle 15: Verordnungen und Umsätze von MS-Arzneimitteln in der GKV im Jahr 2013.....	133
Tabelle 16: Industrieumsätze und Packungsverkäufe in der ambulanten Arzneimittelversorgung in Deutschland im Jahre 2014	134
Tabelle 17: Die im Jahre 2012 neu zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung von onkologischen Erkrankungen	135
Tabelle 18: Untersuchte Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen sowie Pharmazentralnummern (PZN) zur Hormontherapie	146
Tabelle 19: Anteil der Hormon-Anwenderinnen unter den weiblichen TK-Versicherten nach Alter in den Jahren 2011 bis 2013	147
Tabelle 20: Anteil der weiblichen TK-Versicherten ab 40 Jahre an der durchschnittlichen weiblichen Bevölkerung ab 40 Jahre in Deutschland im Jahr 2013	149
Tabelle 21: Anteil der Hormon-Anwenderinnen der weiblichen TK-Versicherten über 40 Jahre nach Bundesland in den Jahren 2011 bis 2013	150
Tabelle 22: Anzahl der verordneten Packungen und DDD (Estrogen und Gestagen) sowie Ausgaben in Euro für die Hormontherapie in den Jahren 2011 bis 2013 auf Basis von TK-Routinedaten.....	151
Tabelle 23: Die verordnungsstärksten Präparate in der Wirkstoffgruppe der estrogenhaltigen Kombinationen mit sequentieller Gestagenzugabe in 2011 bis 2013, absteigend nach verordneten DDD in 2013	152
Tabelle 24: Die verordnungsstärksten Präparate in der Wirkstoffgruppe der estrogenhaltigen Kombinationen mit kontinuierlicher Gestagenzugabe in 2011 bis 2013, absteigend nach verordneten DDD in 2013	153
Tabelle 25: Jahrestherapiekosten von Aclidiniumbromid und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)	162
Tabelle 26: Jahrestherapiekosten (erstes Jahr) von Aflibercept und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen). Zugelassenes Anwendungsgebiet: AMD.....	169
Tabelle 27: Jahrestherapiekosten (erstes Jahr) von Aflibercept und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen). Zugelassenes Anwendungsgebiet: Makulaödem infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses.....	170
Tabelle 28: Jahrestherapiekosten (erstes Jahr) von Aflibercept und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen). Zugelassenes Anwendungsgebiet: Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems.....	171
Tabelle 29: Jahrestherapiekosten von Axitinib und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)	175
Tabelle 30: Jahrestherapiekosten von Azilsartanmedoxomil und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)	178

Tabelle 31: Jahrestherapiekosten von Brentuximabvedotin (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)	182
Tabelle 32: Jahrestherapiekosten von Crizotinib und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)	189
Tabelle 33: Jahrestherapiekosten (Monotherapie) von Dapagliflozin und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen).....	193
Tabelle 34: Jahrestherapiekosten von Decitabin und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)	197
Tabelle 35: Jahrestherapiekosten von Ivacaftor (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen).....	202
Tabelle 36: Jahrestherapiekosten von Nomegestrolacetat + Estradiol (orales Kontrazeptivum) (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)	206
Tabelle 37: Jahrestherapiekosten von Nomegestrolacetat + Estradiol (Hormontherapie) (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)	210
Tabelle 38: Jahrestherapiekosten von Pasireotid für (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen). Zugelassenes Anwendungsgebiet: Morbus Cushing	215
Tabelle 39: Jahrestherapiekosten von Pasireotid für (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen). Zugelassenes Anwendungsgebiet: Akromegalie.....	215
Tabelle 40: Jahrestherapiekosten von Pixantron und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen).	223
Tabelle 41: Bevorzugte Kombinationen in der Therapie der HIV-Infektion.....	227
Tabelle 42: Jahrestherapiekosten von Rilpivirin und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen).	229
Tabelle 43: Jahrestherapiekosten von Ruxolitinib (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen) für alle Indikationsbereiche	234
Tabelle 44: Jahrestherapiekosten von Tegafur + Gimeracil + Oteracil und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen).....	238
Tabelle 45: Jahrestherapiekosten von Vandetanib (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen).....	242
Tabelle 46: Jahrestherapiekosten von Vemurafenib und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)	245

Herausgeber und wissenschaftliche Beratung/Autoren

Prof. Dr. Gerd Glaeske

Studium der Pharmazie in Aachen und Hamburg, dort auch Promotion. Ab 1981 Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS), dort ab 1985 Leiter der Abteilung Arzneimittelepidemiologie, Projektleitung einer Arzneimittelbewertungsstudie (Bewertender Arzneimittelindex, hrsg. von E. Greiser). Ab 1988 Leiter von Pharmakologischen Beratungsdiensten in Krankenkassen, Leiter der Abteilung Verbandspolitik beim Verband der Angestellten Krankenkassen (VdAK), später der Abteilung für medizinisch-wissenschaftliche Grundsatzfragen, zuletzt bei der BARMER Ersatzkasse.

Seit 1999 Professor für Arzneimittelversorgungsforschung am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), ab 2015 im SOCIUM der Universität Bremen, Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik. Ab 2007 Co-Leiter der Abteilung Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung, ab 2015 umbenannt in Abteilung soziale Ungleichheit und Sozialpolitik: Gesundheit, Pflege und Alterssicherung.

Von 2003 bis 2009 vom Gesundheitsminister berufenes Mitglied im Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (www.svr-gesundheit.de), seit 2003 Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA). Bis 2013 Mitglied in der BTM-Kommission des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Von 2007 bis zum Rücktritt am 25. März 2008 von der Gesundheitsministerin berufenes Mitglied und gewählter Vorsitzender im wissenschaftlichen Beirat des BVA zur Erstellung eines Gutachtens zum morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs.

Mitglied der Drug-Utilization-Research-Group der WHO, seit 2005 nach vierjähriger Tätigkeit als 1. Vorsitzender der Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittelepidemiologie (GAA) nun Berater des Vorstands, 2006 bis 2014 Mitglied im geschäftsführenden Vorstand des Deutschen Netzwerkes Versorgungsforschung (DNVF). Mitglied in diversen medizinischen und epidemiologischen Fachgesellschaften. Ab 2009 vom österreichischen Bundesminister für Gesundheit berufenes Mitglied des Kommission für rationale Arzneimitteltherapie.

Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig

Studium der Humanmedizin in Louvain (Belgien), Frankfurt am Main und Berlin bis 1979. Von 1979 bis 1981 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Pharmakologischen Institut der Freien Universität (FU) Berlin. Von 1981 bis 1993 Fort- und Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin mit Zusatzbezeichnung Hämatologie/internistische Onkologie in der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Steglitz der FU Berlin. 1982 Promotion und 1991 Habilitation. Im Jahr 1994 Berufung auf C3-Professur für Innere Medizin für Hämatologie, Onkologie und Angewandte Molekularbiologie im Fachbereich Universitätsklinikum Rudolf-Virchow (Bereich Berlin-Buch). Seit 2001 Chefarzt der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Tumormunologie und Palliativmedizin, Robert-Rössle-Klinik, HELIOS Klinikum Berlin-Buch.

Unter anderem seit 2006 Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und Mit-Herausgeber des unabhängigen Informationsblatts DER ARZNEIMITTELBRIEF. Fachredakteur für das Gebiet „Arzneimitteltherapie und Hämatologie“ der medizinisch-wissenschaftlichen Redaktion des Deutschen Ärzteblattes. Seit März 2013 Mitglied des Management Board der European Medicines Agency (EMA) als Vertreter der europäischen Ärzteschaft.

Prof. Dr. Petra Thürmann

Nach dem Studium der Humanmedizin bis 1985 an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main Weiterbildung zur Ärztin für Klinische Pharmakologie am gleichnamigen Institut in Frankfurt. Habilitation 1997 und im selben Jahr Direktorin des Philipp Klee-Instituts für Klinische Pharmakologie am HELIOS Klinikum Wuppertal. Im Jahr 1998 Berufung auf den Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie an die Universität Witten/Herdecke.

Unter anderem Mitglied im Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen, in der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sowie Schatzmeisterin der International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR). Forschungsschwerpunkte: Arzneimitteltherapiesicherheit, geriatrische Pharmakotherapie (PRISCUS-Liste) und Geschlechterunterschiede in der Pharmakotherapie.

Daniela Boeschen, MSc, Apothekerin

Studium der Pharmazie an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und anschließende Approbation zur Apothekerin. Im Anschluss daran mehrere Jahre tätig sowohl in öffentlichen Apotheken als auch in der pharmazeutischen Industrie im Bereich Research & Development in München, Stuttgart, Berlin und Bremen. 2009 Erlangung des MSc in Consumer Health Care an der Charité-Universitätsmedizin Berlin mit den Schwerpunkten rechtliche Grundlagen, Pharmakoepidemiologie, Pharmakoökonomie, Qualitätssicherung und Gesundheitsmanagement. Seit September 2011 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), ab 2015 SOCIUM, Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung: Gesundheit, Pflege und Alterssicherung an der Universität Bremen.

Dörte Fuchs, Apothekerin

Studium der Pharmazie. Seit 1990 hauptberuflich in einer Krankenhausapotheke tätig. Im Jahr 1994 Abschluss der Weiterbildung zur Fachapothekerin für Klinische Pharmazie, im Jahr 2008 Abschluss der Weiterbildung im Bereich „Naturheilkunde und Homöopathie“. Dozentin für Pflegekräfte. Seit Juni 2010 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), ab 2015 SOCIUM, Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung: Gesundheit, Pflege und Alterssicherung an der Universität Bremen.

Dr. Judith Günther, Apothekerin

Studium der Pharmazie an der Universität des Saarlandes, Saarbrücken, und Approbation zur Apothekerin. Zwischen 1989 und 1993 Anfertigung einer Promotion zum Dr. rer. nat. am Institut für Pharmakologie der Universität zu Köln unter der Leitung von Prof. Dr. U. Fricke. Anschließend bis 1999 Leiterin des Pharmakologischen Beratungsdienstes der AOK-Regionaldirektion Essen und Elternzeit. Freie Mitarbeit in diversen gesundheitspolitisch relevanten Projekten, u.a. GEK-Arzneimittelindex. Zwischen 1999 und 2002 wissenschaftliche Mitarbeite-

rin des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO). Seit 2002 wissenschaftliche Mitarbeiterin bei PharmaFacts GmbH, Büroleitung Freiburg. Fachapothekerin für Arzneimittelinformation. Bis 2015 Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), jetzt SOCIUM, Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung: Gesundheit, Pflege und Alterssicherung an der Universität Bremen.

Autorin und Coautorin bzw. pharmazeutisch-pharmakologische Beraterin diverser Arzneimittel-Publikationen für Fachpersonal und Laien („Neue Arzneimittel“; „Arzneistoff-Profile“; „ArzneiverordnungsReport“; „Handbuch Medikamente“; „Handbuch Selbstmedikation“; „Handbuch Rezeptfreie Medikamente“; „Nebenwirkung Sucht“). Mitglied des Deutschen Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin (DNEbM), Sprecherin des Fachbereiches Evidenzbasierte Pharmazie. Mitglied bei der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie (DGPT) sowie in der Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittelepidemiologie (GAA).

Projektmitarbeiterinnen

Angela Fritsch

Studium der Geographie an der Universität Bonn (Abschluss: Dipl. Geographin). Anschließend Ausbildung zur Organisationsprogrammiererin am Control Data Institut in Dortmund (Abschluss: Organisationsprogrammiererin). Danach Anstellung in verschiedenen Softwarehäusern. Seit März 2005 Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), ab 2015 SOCIUM, Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung: Gesundheit, Pflege und Alterssicherung an der Universität Bremen.

Dipl. Soz. Friederike Höfel

Studium der Anglistik, Kunst und Philosophie in Berlin und Bremen. Ausbildung zur Wirtschaftsassistentin, Schwerpunkt Fremdsprachen in Bremen. Studium der Soziologie an der Universität Bremen. Bis 2015 Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), jetzt SOCIUM, Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung: Gesundheit, Pflege und Alterssicherung an der Universität Bremen.

Sarah Volz

Studium des Integrierten Designs an der Hochschule für Künste Bremen im Master. Bis 2015 Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), jetzt SOCIUM, Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung: Gesundheit, Pflege und Alterssicherung an der Universität Bremen.