Innovationsreport 2014

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

Roland Windt, Daniela Boeschen, Gerd Glaeske
Erstellt mit freundlicher Unterstützung der Techniker Krankenkasse

ZeS Zentrum für Sozialpolitik

Universität Bremen*

*EXZELLENT. Gewinnerin in der Exzellenzinitiative

Techniker Krankenkasse Gesund in die Zukunft.

Innovationsreport 2014

(Langfassung)

Auswertungsergebnisse von Routinedaten der
Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2011 und 2012

Roland Windt
Daniela Boeschen
Gerd Glaeske

Zentrum für Sozialpolitik – Universität Bremen

Unter Mitarbeit von Michaela Dollhopf, Angela Fritsch, Frieda Höfel,
Falk Hoffmann, Linda Richter und Merve Yildirim

Wissenschaftliche Beratung: Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig (Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ); Chefarzt der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, HELIOS Klinikum Berlin-Buch)

Erstellt mit freundlicher Unterstützung der Techniker Krankenkasse (TK)

Anschrift der Verfasser: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), 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 2014 ..... **5**

Zweites Vorwort zum Innovationsreport 2014 ..... **7**

1 Von neuen und alten Arzneimitteln **9**

2 Ziele und Methodik **20**

2.1 Zielsetzung 20

2.2 Methodik zur Bewertung der neuen Arzneimittel 20

2.3 Methodik der Routinedaten-Analyse 23

3 Neue Arzneimittel des Jahres 2011 – Übersicht **26**

4 Wirkstoffporträts mit Versorgungsanalysen **34**

4.1 Abirateron 34

4.2 Apixaban 37

4.3 Belatacept 40

4.4 Belimumab 43

4.5 Boceprevir 46

4.6 Cabazitaxel 49

4.7 Collagenase (aus Clostridium histolyticum) 52

4.8 Dexamfetamin 55

4.9 Eribulin 58

4.10 Fampridin 61

4.11 Fingolimod 64

4.12 Ipilimumab 67

4.13 Linagliptin 70

4.14 Nabiximols (Cannabis-Extrakt) 71

4.15 Pirfenidon 74

4.16 Pitavastatin 77

4.17 Retigabin 78

4.18 Tafamidis 81

4.19 Telaprevir 82

4.20 Ticagrelor 85

5 Rückblick: Arzneimittel aus dem Innovationsreport 2013 (Neue Wirkstoffe des Jahres 2010) **86**

6 Diskussion **91**

7 Bestandsmarktarzneimittel-Bewertungen **98**

7.1 Ezetimib + Simvastatin (Inegy®) 98

7.2 Oxycodon + Naloxon (Targin®) 100

7.3 Pregabalin (Lyrica®) 102

8 Stratifizierende Medizin: Potenziale und Grenzen **104**

8.1 Begriffsbestimmungen 104

8.2 Biomarker 106

8.3 Gendiagnostik aus der Apotheke 111
8.4 Wie gut ist ein diagnostischer Test? 115
8.5 Möglichkeiten und Grenzen einer Biomarker-basierten Medizin 120
8.6 Bewertung und Versorgungsanalyse zu Vemurafenib 127

9 Keypoints 131

10 Anhang: Hintergrundinformationen zu den Wirkstoffen 133

10.1 Abirateron 133
10.2 Apixaban 138
10.3 Belatacept 143
10.4 Belimumab 146
10.5 Boceprevir 149
10.6 Cabazitaxel 155
10.7 Collagenase (aus Clostridium histolyticum) 158
10.8 Dexamfetamin 161
10.9 Eribulin 164
10.10 Fampridin 167
10.11 Fingolimod 171
10.12 Ipilimumab 174
10.13 Linagliptin 177
10.14 Nabiximols (Cannabis-Extrakt) 181
10.15 Pirfenidon 185
10.16 Pitavastatin 188
10.17 Retigabin 192
10.18 Tafamidis 195
10.19 Telaprevir 198
10.20 Ticagrelor 204
10.21 Vemurafenib 208

Literaturverzeichnis 211

Abkürzungsverzeichnis 228

Abbildungsverzeichnis 232

Tabellenverzeichnis 234

Vorwort zum Innovationsreport 2014

Dr. Jens Baas, Vorsitzender des Vorstands der Techniker Krankenkasse

Im Januar 2011 trat das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) in Kraft. Schon damals war klar, dass dieses Gesetz große Veränderungen für die Pharmaindustrie und die Gesetzliche Krankenversicherung mit sich bringen wird. Und so bleibt das Thema "Frühe Nutzenbewertung" von Arzneimitteln also auch im vierten AMNOG-Jahr ein gesundheitspolitischer Dauerbrenner.

Gleich zu Beginn der Regierungszeit der Großen Koalition gab es die letzten Änderungen, indem von einem generellen Bestandsmarktaufruf abgesehen, der Herstellerrabatt erhöht und das Preismoratorium verlängert wurde. Dadurch entfällt für den Bestandsmarkt allerdings die Orientierungsfunktion der Nutzenbewertung. Gleichwohl weist der Aufruf des Bestandsmarktes verschiedene Schwierigkeiten auf und würde sich über einen sehr langen Zeitraum erstrecken. Die finanziellen Wirkungen könnten also nicht kurzfristig und wahrscheinlich auch nicht im vollen Umfang erzielt werden. In Abwägung dieser Vor- und Nachteile ist die vorgesehene Regelung sicherlich ein pragmatischer Weg. Ergänzend sollten alle Beteiligten an einer konsequenten Anwendung zum Beispiel der Festbetragsregelungen für Mittel des Bestandsmarktes arbeiten, um hier finanzielle Potentiale zu heben. Im Sinne einer guten Arzneimittelversorgung sollten die durch den Wegfall des Bestandsmarktaufrufs fehlende Information aber durch andere Instrumente ersetzt werden. Dies kann zum Beispiel der Innovationsreport leisten, den wir bereits im zweiten Jahr unterstützen. Er wurde vom Zentrum für Sozialpolitik (ZeS) an der Universität Bremen erstellt und beinhaltet unter anderem eine strukturierte Übersicht über Bewertungen von Arzneimittel-Innovationen.

Nachdem im letzten Jahr hauptsächlich Prä-AMNOG-Wirkstoffe betrachtet wurden, liefert der Innovationsreport 2014 eine Bewertung zu 20 neuen Präparaten aus dem Jahr 2011. Auf Basis der Zulassungsstudien und weiterer vorliegenden Studien wurden wie im Vorjahresreport drei Dimensionen analysiert: das Vorliegen einer verfügbaren Therapiealternative bei Zulassung, der nachgewiesene Zusatznutzen und die Vergleichskosten. Ergänzt wird dies durch Versorgungsanalysen auf Grundlage von TK-Routinedaten.

Weitere Bestandteile des aktuellen Berichts sind ein Rückblick auf die im letzten Innovationsreport besprochenen Wirkstoffe sowie ein Kapitel zum Bestandsmarkt. Hier wurden drei Präparate analysiert, die für die TK eine besondere Kostenrelevanz haben bzw. ursprünglich vom G-BA für den Bestandsmarktaufruf ausgewählt waren.

Abschließend widmet sich der Report in einem Sonderkapitel dem Thema Stratifizierte Medizin. Dieser Begriff wird mit Fortschritt und mit großen Erwartungen verknüpft. Hier ist es besonders wichtig, Ärztinnen und Ärzten sowie Patientinnen und Patienten Informationen und Orientierung zu geben. Der Innovationsreport möchte Potential und aktuelle Grenzen der stratifizierenden Medizin aufzeigen. Hierzu ist es wichtig, als Grundlage sowohl Begriffsbestimmungen aber auch Gütekriterien diagnostischer Tests sachlich zu erläutern. Dies gilt umso mehr für solche Tests, die in Apotheken frei erhältlich sind. Der Innovationsreport bewertet die Evidenz ausgewählter Tests.

Einen weiteren Schwerpunkt des Sonderkapitels stratifizierende Medizin bilden Biomarker. Diese finden vermehrt Anwendung als "*companion diagnostics*", d.h. um festzustellen, ob eine bestimmte Therapie für einen Patienten geeignet ist. So sind bereits 27 Arzneimittel zugelassen, deren Anwendung direkt an die Analyse eines bestimmten Biomarkers geknüpft ist. Der Innovationsreport 2014 beschreibt die Chancen aber auch Gefahren der "*companion diagnostics*" in Abhängigkeit des zu-

grundeliegenden Studiendesigns. Das Feld der stratifizierten Medizin eröffnet sicherlich große Chancen für die medizinische Versorgung. Diese gilt es zu nutzen. Gleichzeitig müssen Fragen der Ethik, zu der Begrenztheit der Tests oder auch den Kosten beantwortet werden. Zum Beispiel: Ist trotz negativem Biomarker eine neue Therapie vielleicht doch sinnvoll? Wie präzise ist das Testergebnis? Welche Kosten sind gerechtfertigt?

Deshalb brauchen wir weitere Forschung und Studien zu diesem Bereich. Und die Betroffenen, Ärzte wie Patienten, brauchen Orientierung. Hier nützliche Informationen zu geben, ist das Ziel des Innovationsreports 2014.

Zweites Vorwort zum Innovationsreport 2014

Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig, Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG), das am 01.01.2011 in Kraft trat, verfolgte zwei wichtige Ziele: zum Ersten sowohl die Bewertung des Zusatznutzens neuer Arzneimittel, wie sie auch in diesem Report vorgenommen wird, als auch von Arzneimitteln, die vor dem 1. Januar 2011 zugelassen wurden (sog. Bestandsmarkt), zum Zweiten die Vereinbarung eines Erstattungsbetrags für neue oder bereits zugelassene Arzneimittel zwischen GKV-Spitzenverband und pharmazeutischem Unternehmer (pU). Infolge dieses Gesetzes basiert in Deutschland – wie bereits seit einigen Jahren in anderen europäischen Ländern – der Preis eines neuen Arzneimittels auf der Bewertung seines therapeutischen Zusatznutzens. Die bisherigen Erfahrungen mit der „frühen Nutzenbewertung“ von mehr als 60 neuen Arzneimitteln zeigen, dass weder ein neuartiges Wirkprinzip oder eine innovative biochemische Struktur des Wirkstoffs noch der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen der Zulassung garantieren, dass dieser Wirkstoff zu einem für Patienten relevanten Zusatznutzen führt und somit auch einen therapeutischen Fortschritt bedeutet.

Mit dem vom Bundestag am 20. Februar verabschiedeten 14. Gesetz zur Änderung des SGB V und der Zustimmung des Bundesrates am 14. März 2014 wird nach Inkrafttreten des Gesetzes am 1. April 2014 die Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Bestandsmarkt aufgehoben. Begründet wird diese Gesetzesänderung mit einem deutlich zu hohen methodischen und administrativen Aufwand, aber auch mit einer großen Planungsunsicherheit für pU, ob und ggf. wann ihre Produkte des Bestandsmarktes einer Bewertung des Zusatznutzens unterzogen werden. Zahlreiche Institutionen des Gesundheitswesens, darunter auch die Bundesärztekammer und AkdÄ, haben die Aufgabe der Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Bestandsmarkt scharf kritisiert, da sich unter den häufig verordneten, kostenintensiven, patentgeschützten Arzneimitteln zahlreiche Scheininnovationen (sog. Analog- oder „Me-too“-Präparate) befinden, deren Verordnung von pU mit theoretischen Gründen, nur selten aber mit guter Evidenz aus klinischen Studien beworben wird. Diese Aussage wird auch bekräftigt durch die Ergebnisse der bereits im Juni 2012 veranlassten Bewertung der Wirkstoffgruppe der Gliptine zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Nur für zwei Wirkstoffe ergaben sich Hinweise auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der sich zudem auf einige wenige Indikationssegmente beschränkte. Bedenkt man, dass Gliptine gegenüber der Vergleichstherapie etwa zehnfach teurer sind und ihre Verordnungszahlen in den letzten Jahren außerordentlich zugenommen haben, wird die potenzielle Bedeutung der Nutzenbewertung des Bestandsmarktes für die Kostenentwicklung im Gesundheitssystem deutlich. Auch die teilweise bereits begonnene Nutzenbewertung von weiteren Wirkstoffen des Bestandsmarktes, die der G-BA in 2013 aufgerufen hatte – beispielsweise teure Analogpräparate im Schmerzmittelbereich, wie Tapentadol oder das Kombinationspräparat Oxycodon-Naloxon (Targin®), das Osteoporosemittel Denosumab und neue orale Antikoagulantien, wie Dabigatran und Rivaroxaban – hätte höchstwahrscheinlich keinen oder bestenfalls nur einen geringen Zusatznutzen dieser Wirkstoffe gegenüber der jeweiligen Standardtherapie ergeben. Für die Notwendigkeit der Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Bestandsmarkt sprechen auch die im hier vorgelegten Innovationsreport zu Recht kritisch beurteilten Arzneimittel Inegy®, Lyrica® und Targin®. Allein für das letztgenannte, teure Analogpräparat, das in einigen anderen europäischen Ländern wegen fehlendem therapeutischen Zusatznutzen nur eingeschränkt oder gar nicht erstattet wird, besteht bei adäquater Substitution laut

Arzneiverordnungs-Report 2013 ein Einsparpotenzial von etwa 100 Mio. € (Schwabe & Paffrath, 2013).

Der jetzt leider beendete gesamte Bestandsmarktaufruf bedeutet nicht nur, dass erhebliche Einsparmöglichkeiten bei umsatzstarken Analogpräparaten nicht realisiert werden, sondern auch, dass das im Koalitionspapier anvisierte Ziel einer qualitativ hochwertigen und wirtschaftlichen Arzneimittelversorgung verfehlt wird. Detaillierte Informationen zu möglicherweise unzweckmäßigen Bestandsmarktprodukten, die sich aus der unabhängigen Bewertung des Zusatznutzens ergeben, werden nicht mehr geliefert. Die dem G-BA zur Verfügung stehenden anderen Instrumente zur Nutzenbewertung der vor dem 1. Januar 2011 zugelassenen Arzneimittel (z.B. § 92 in Verbindung mit § 139a Abs. 3 Nr. 5 SGB V) können diesen Verlust kaum kompensieren.

Neben den oben genannten Bestandsmarktprodukten und den im Jahr 2011 in den Markt eingeführten Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, für die bereits eine frühe Nutzenbewertung entsprechend dem AMNOG durchgeführt wurde, thematisiert der vorliegende Innovationsreport in einem Sonderkapitel die „personalisierte Medizin“. Diese neue Strategie in der Diagnostik und Therapie von Krankheiten sollte jedoch besser als stratifizierende Medizin bezeichnet werden, da sie anhand von Biomarkern Subgruppen von Patientinnen und Patienten identifiziert, bei denen neue Wirkstoffe gut oder nur wenig wirksam sind. Neue Arzneimittel, deren Einsatz mit der Untersuchung eines spezifischen, häufig molekulargenetischen Markers verknüpft ist, werden vor allem im Bereich der Onkologie in zunehmendem Umfang in den Markt eingeführt. Dabei soll durch Biomarker individualisiert für jede Patientin und jeden Patienten das höchstmögliche Maß an therapeutischer Wirksamkeit erzielt werden – möglichst bei gleichzeitiger Minimierung der Nebenwirkungen. Dem breiten Einsatz einer Biomarker-basierten, stratifizierenden Medizin stehen jedoch derzeit noch zahlreiche Hindernisse im Weg. Hierzu zählen in erster Linie die frühzeitige Identifizierung geeigneter prädiktiver Biomarker, möglichst bereits in der präklinischen Forschung, und deren Validierung in prospektiven randomisierten kontrollierten Studien. Verhindert werden muss unbedingt, dass neue Arzneimittel in Verbindung mit unzureichend geprüften, kostenintensiven diagnostischen Verfahren vorschnell in die Versorgung eingeführt werden. Neben den medizinischen Herausforderungen der stratifizierenden Medizin müssen in Zukunft aber auch gesundheitspolitische, medizinethische und rechtliche Aspekte genetischer Untersuchungen in einem breiten gesellschaftlichen und interdisziplinären Diskurs angesprochen werden. Dabei ist besondere Aufmerksamkeit zu widmen der Aus- und Weiterbildung von Ärzten auf dem Gebiet der Molekulargenetik und Systembiologie, aber auch der Information von Patientinnen und Patienten über die noch vorhandene Unsicherheit sowie häufig fehlende Evidenz zum Nutzen diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen der stratifizierenden Medizin, insbesondere auch in der Onkologie. Eine bessere Medizin, orientiert an den Wünschen und Bedürfnissen des individuellen Patienten, darf keinesfalls aus dem Blick verloren werden durch eine Überbewertung spezifischer biologischer beziehungsweise molekularer Krankheitsfaktoren.

1 Von neuen und alten Arzneimitteln

Der AMNOG-Prozess kommt voran!

Für neue Arzneimittel muss seit dem 01. Januar 2011, dem Tag des Inkrafttretens des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG), die Frage beantwortet werden: Welchen (Zusatz-)Nutzen haben neue Arzneimittel für die Patientinnen und Patienten und was dürfen sie kosten? In allen großen Arzneimittelmärkten der Industrieländer steht diese Frage im Mittelpunkt und führt dazu, dass der Nutzen im Rahmen einer Frühbewertung beurteilt wird und es zu Preisverhandlungen über diese neuen Arzneimittel kommt. Während in Deutschland vor dem Jahre 2011 die pharmazeutischen Hersteller selbst den Preis nach den jeweiligen Marktgegebenheiten, Wettbewerbs- und Konkurrenzgesichtspunkten festsetzen konnten, verhandeln nun die jeweiligen Pharmaunternehmen mit dem Spitzenverband Bund über einen angemessenen Preis, der sich an den verfügbaren Marktalternativen, den therapeutischen Vergleichsmöglichkeiten sowie am Ausmaß des Zusatznutzens orientiert. Zuvor kam der Apothekenverkaufspreis allein dadurch zustande, dass zu dem vom Hersteller festgesetzten Abgabepreis „ab Fabriktor“ gesetzlich geregelte Aufschläge des Großhandels, der Apotheken und der Mehrwertsteuer dazu addiert wurden. Nun ist der Herstellerabgabepreis im Bereich der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) Verhandlungsbasis geworden, verbunden mit der Verpflichtung für die Hersteller, den Nutzen des neuen Arzneimittels im Vergleich zu einer etablierten und evidenzbasierten verfügbaren Vergleichstherapie sowie vor allem den patientenorientierten Zusatznutzen gegenüber dieser Therapie darzustellen und durch Studien zu belegen. In den bis dato durchgeführten Bewertungsverfahren konnten die Unternehmer nicht in jedem Fall die geforderten Vergleiche mit einer in Deutschland etablierten Standardtherapie anbieten, ein solches Problem wird immer wieder, teilweise auch berechtigt, diskutiert. Von dieser Problematik war das Diabetesmittel Forxiga® (Wirkstoff: Dapagliflozin) des britischen Herstellers AstraZeneca betroffen, nachdem die Zulassungsstudien bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden konnten – es fehlten Daten zur Langzeittherapie, die üblicherweise in Zulassungsstudien nicht erhoben, aber in der patientenorientierten Nutzen- und schon gar Zusatznutzenbewertung mit Recht gefordert werden. Allzu oft fallen nämlich als wirksam zugelassene Arzneimittel in der Langzeitanwendung durch bisher nicht bekannte, zumindest nicht veröffentlichte Nebenwirkungen auf, die den Patientinnen und Patienten eher geschadet als genutzt haben. Die nun vorgelegten Zulassungsstudien sind allerdings zum Teil vor mehr als zehn Jahren geplant und begonnen worden, der damalige Standard der Vergleichstherapie muss dem heutigen nicht mehr entsprechen. Daher befindet sich der Prozess der Nutzenbewertung ohne Zweifel in einer gewissen zeitlichen Übergangsphase, in der sich Hersteller auf die nun gesetzlich verankerten Anforderungen einstellen müssen. Hinzu kommt, dass nicht in allen europäischen Ländern gleiche Bewertungsverfahren durchgeführt werden, sodass Hersteller sich durchaus mit terschiedlichen Anforderungen konfrontiert sehen. Das verbindende Glied und die auch international akzeptierte Herangehensweise ist allerdings in allen Ländern die Anwendung der Methodik der evidenzbasierten Medizin, nach der das bestverfügbare aktuelle Wissen die Basis aller Entscheidungen sein muss. Daher wird auch der pharmazeutischen Industrie empfohlen, schon vor der Zulassung das Gespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu führen, der letztlich die Entscheidung über den Grad des Nutzens der jeweiligen Arzneimittel trifft, auf der Basis einer Frühbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Auf diese Weise können dann die später im AMNOG-Prozess relevanten Studieninhalte schon rechtzeitig geplant werden.

In der Zwischenzeit wurden vom G-BA in 67 Fällen Nutzenbewertungen durchgeführt (Stand: 25.02.2014), in mehr als der Hälfte der Fälle wurde den neuen Arzneimitteln ein mehr oder weniger

großer Zusatznutzen bestätigt. Die Einsparungen für die GKV lagen bei rund 180 Mio. Euro bis zum Dezember 2013, da die, bezogen auf die Forderungen der Hersteller, ausgehandelten Rabatte für die Abgabepreis zwischen 0 und 70 Prozent lagen (Deutscher Bundestag, 2013a). Im Mittel konnten Rabatte von 16 Prozent als Verhandlungsergebnis zwischen den Herstellern und dem Spitzenverband Bund der GKV erreicht werden.

Preistransparenz für AMNOG-Arzneimittel

Bezüglich der verhandelten Preise gibt es allerdings Unstimmigkeiten darüber, ob die ursprünglichen von den Herstellern geforderten Listenpreise oder die effektiven Preise mit Rabattabschlag veröffentlicht werden sollen, weil sie als Bezugspreise für Wirtschaftlichkeitsprüfungen bei Ärzten und Zuzahlungen für die Patientinnen und Patienten herangezogen werden sollen. Diese Preistransparenz im Hinblick auf die effektiven Preise ist allerdings von den Herstellern nicht gewünscht, da der deutsche Herstellerabgabepreis („Listenpreis“) nach wie vor als europäischer Referenzpreis für Preisregelungen in anderen Gesundheitssystemen gelten soll. Der schon im Zusammenhang mit dem ausgehandelten Rabatt verminderte effektive Preis würde daher das Preisniveau für Verhandlungen im Ausland deutlich schwächen – eine Vision, die den pharmazeutischen Herstellern nicht recht sein kann. Es wird jedoch allgemein davon ausgegangen, dass ein Wechsel von der „Rabatt“- zur „Preislogik“ nicht mehr aufzuhalten sein wird. Derartige Überlegungen dürfen aber nicht dazu führen, die Strategie der GKV nach mehr Preistransparenz auszusetzen.

Das AMNOG hat vor allem Auswirkungen auf die Strukturqualität des angebotenen Arzneimittelmarktes. Laut 5. Sozialgesetzbuchs (SGB V), das die Grundregeln der Finanzierung und der Anwendung von Krankenleistungen festlegt, ist der Arzt verpflichtet, den Patienten nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnis und unter Berücksichtigung des medizinischen Fortschritts zu behandeln. Das SGB V fordert damit eine medizinische Versorgung auf Grundlage der evidenzbasierten Medizin. Grundlage der medizinischen Expertise sind Bewertungen des Arzneimittelnutzens durch klinische Studien und Studien aus der Versorgungsforschung. Die Bezugsquellen für Information zum Nutzen und zur Unbedenklichkeit der Arzneimittel und ihrer Anwendung (Kombinations- bzw. Monotherapie, Dosierung, Indikation) sind zahlreich, basieren aber häufig nicht unbedingt auf einer unabhängigen Evaluierung, stattdessen z.B. auf Marketinginterventionen durch Pharmareferenten. Neben medizinischen Entscheidungsfaktoren rücken angesichts der Kosten der neuen z.T. extrem teuren Arzneimitteltherapien zunehmend ökonomisch orientierte Kosten-Nutzen-Abwägungen in den Entscheidungskontext, z.B. ein beschränktes Krankenhausbudget oder potenzielle Regressforderungen. Die Entwicklung von neuen Arzneimitteln, besonders biotechnologischer Produkte, zur Behandlung von Krebs, Multipler Sklerose, Rheumatoider Arthritis, Psoriasis oder auch Diabetes, stellt für die pharmazeutische Industrie durch die zunehmende Zahl an Patientinnen und Patienten einen attraktiven Wachstumsmarkt dar. In den letzten Jahren kam es daher zu einer Neuorientierung der Produktsparten von pharmazeutischen Unternehmen (pU) durch Fusionen und Ankäufe kleiner biotechnologischer Unternehmen mit Expertise im Bereich der biotechnologisch hergestellten Arzneimittel. Die oben genannten Indikationsbereiche, vor allem auch die Onkologie, sind für die pharmazeutische Industrie wichtige Wachstumsmärkte und zeigen weltweit einen auffällig hohen Umsatz – dementsprechend müssen für die Zukunft erhebliche Steigerungen bei den Ausgaben der Krankenkassen erwartet werden. Diese gesteigerten Therapiekosten stellen für die Krankenkassen eine finanzielle Herausforderung dar, der durch eine Anpassung oder auch Erweiterung der regulatorischen Möglichkeiten, die mit dem SGB V für die medizinische Versorgung im Rahmen der gesetz-

lichen Krankenversicherung gegeben sind, entsprochen werden muss. Der AMNOG-Prozess ist eine solche regulatorische Intervention. Das Ziel lautet: „*Money for Value and Value for Money*“.

Das Dilemma zwischen *Efficacy* und *Effectiveness*

Innerhalb ihres Lebenszyklus werden Arzneimittel in unterschiedlichen Entscheidungskontexten nach eigens dafür festgelegten Kriterien bewertet. Bevor Arzneimittel in der medizinischen Versorgung angewendet werden können und die Frage aufkommt, welche Leitlinien für die Arzneimittelanwendung gelten bzw. unter welchen Bedingungen die Arzneimittel erstattet werden sollen, erfolgt die Arzneimittelentwicklung im Rahmen von experimentellen, präklinischen und klinischen Studien zur Sicherheit und Wirkung, sowie klinischen Prüfungen zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in den klinischen Anwendungsgebieten. Erst wenn im Rahmen dieser Studien die pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit (*Efficacy*) und Unbedenklichkeit nachgewiesen werden kann, gelangen die Arzneimittel auf den Markt. Für eine Marktzulassung muss eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz belegt werden, sowie mindestens eine Nicht-Unterlegenheit (*Non-Inferiority*) verglichen mit etablierten Therapien – sofern für das Anwendungsgebiet vorhanden – gezeigt werden. Der Nachweis der Arzneimittelwirksamkeit und des positiven Nutzen-Risiko-Profils durch *Non-Inferiority* -Studien für die Zulassungsentscheidungen unterscheidet sich vom sozialrechtlich relevanten Nachweis der Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen und darüber hinaus vom Nachweis eines therapeutischen Zusatznutzens und der Kosteneffektivität nach §35 SGB V. In §35b SGB V ist der Patientennutzen definiert als Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Lebensdauer, Verringerung der Nebenwirkungen sowie als Verbesserung der Lebensqualität. Bei der wirtschaftlichen Bewertung zählt auch die Angemessenheit und Zumutbarkeit einer Kostenübernahme durch die Versichertengemeinschaft. Zum Zeitpunkt der Zulassung eines Arzneimittels kann dieser Zusatznutzen nach §35b SGB V eines Arzneimittels häufig noch nicht bewertet werden. Diese Unsicherheit geht zum einen auf Schwierigkeiten beim Design der klinischen Studien, z.B. der Definition patientenrelevanter Endpunkte und zum anderen auf grundsätzliche Unterschiede zurück, die zwischen den Bedingungen klinischer Studien und der Alltagsanwendung (u.a. durch die Auswahl der Patienten) bestehen.

Daher kann es bei neuen Arzneimitteln aus den genannten Indikationsbereichen, insbesondere aber im Bereich der Onkologie, schwierig sein, eine für Patientinnen und Patienten, Hersteller und Krankenkassen zufriedenstellende Lösung für die therapeutische Bewertung von Medikamenten mit zum Zeitpunkt ihrer Zulassung noch unsicherem therapeutischen Nutzen zu treffen. Bevor aber ein Nutzen nicht ausreichend sicher nachgewiesen werden kann, ist die Festsetzung eines Erstattungsbetrages nicht sinnvoll. Schließlich stellt es eher den Regelfall dar, dass zum Zeitpunkt der Zulassung noch keine ausreichenden Daten über den therapeutischen Wert eines Mittels im medizinischen Versorgungsalltag (*Effectiveness*) und damit für eine Nutzen-Kosten-Bewertung von neuen und patentgeschützten Arzneimitteln vorliegen. Solche Daten sind aber als Grundlage für eine allgemeingültige Festsetzung der Erstattung durch die GKV Voraussetzung. Die in den klinischen Studien an eher ausgesuchten Patientinnen und Patienten dokumentierte Wirksamkeit (*Efficacy*) als Voraussetzung für die Zulassung bietet keine hinreichende Basis für eine patientenorientierte Nutzenbewertung (Glaeske, 2012).

Im SGB V ist diese Problemkonstellation im § 35b berücksichtigt worden. Dort heißt es, dass der G-BA als Entscheidungsgremium Versorgungsstudien vom Hersteller nachfordern kann, wenn im Rahmen der Frühbewertung keine ausreichend validen Aussagen über Nutzen und Zusatznutzen möglich erscheinen. Unabhängig davon, dass der Begriff „Versorgungsstudien“ nicht unbedingt den wissen-

schaftlichen Anspruch der Studien in der Versorgungsforschung widerspiegelt, die sicherlich mit diesem Prozedere angesprochen wird, ist dies ein Verfahren, das nach etwa drei Jahren zu einer erneuten Bewertung des Arzneimittels herangezogen werden soll – die „Frühbewertung“ wird um eine „Spätbewertung“ also immer dann ergänzt, wenn bei bestimmten Arzneimitteln bei der Zulassung noch zu wenig Daten darüber vorliegen, in welchem Ausmaß das neue Arzneimittel zur Verringerung der Mortalität, der Morbiditätsbelastung und der Nebenwirkungen sowie zur Verbesserung der Lebensqualität beiträgt (siehe die Anforderungen zum Patientennutzen nach § 35b SGB V).

Neu ist nicht immer innovativ!

Über all diesen Überlegungen „schwebt“ letztlich das Problem der Bestimmung des Innovationsgrades eines neuen Arzneimittels. Dabei ist zu unterscheiden nach den Kategorien

- der wirklichen therapeutischen Innovationen, die tatsächlich einen Behandlungsfortschritt für die Patientinnen und Patienten mit sich bringen (gemessen an „harten“ Endpunkten wie z.B. Verlängerung der Überlebenszeit; Surrogatparameter wie progressionsfreies Überleben sollten allenfalls in exakt definierten Ausnahmen zur Anwendung kommen),

- der technologischen Innovationen, die einen Anwendungsvorteil für die Patientinnen und Patienten bedeuten (z.B. die Anwendung neuer Applikationsformen wie Pflaster, retardierte Zubereitungen oder Sprays, mit denen die Adhärenz bei der Therapie verbessert werden kann) und

- der „ökonomischen Innovationen“ (auch kommerzielle Innovationen), die nur als neue und patentgeschützte Mittel angeboten werden, um lukrativ in einem sich stürmisch entwickelnden Indikationsbereich beteiligt sein zu können (z.B. sog. *Me-too*-Produkte im Bereich der Arzneimittel zur Behandlung von Hypertonie oder Hypercholesterinämie).

Wenn es um die Quantifizierung der Anzahl von innovativen Arzneimitteln geht, weichen die Ergebnisse in Publikationen durchaus voreinander ab. So zeigt die in Deutschland oft zitierte Übersicht von Fricke & Schwabe (2013) für das Jahr 2012 insgesamt 22 neue Wirkstoffe auf, die in der GKV eingesetzt wurden. Davon werden 8 als „**therapeutisch innovativ**“ bewertet (36%), 5 weisen Verbesserungen auf (23%), der größte Anteil (41%) wird aber als „**fraglich innovativ**“ klassifiziert. Die Auswertungen seit dem Jahr 1997 zeigen, dass von insgesamt 459 neu in den GKV-Markt eingeführten Arzneimitteln 187 als therapeutisch fortschrittlich beurteilt werden (41%), 97 Mitteln wird noch ein „**technologischer Vorteil**“ gegenüber schon im Markt befindlichen Mitteln attestiert (21%), während bei den restlichen Arzneimitteln kein Vorteil in der Patientenversorgung gesehen wird (38%). Mehr als ein Drittel aller neuen Arzneimittel gehörten daher eher in die Kategorie ***Me-too*** oder „**Scheininnovation**“, mit denen die Therapie zwar teurer, für die Patientinnen und Patienten aber nicht besser wurde.

Dass in anderen Ländern die Innovationsrate deutlich kritischer gesehen wird, soll ein Blick auf die Ergebnisse der Auswertung in der französischen Zeitschrift Prescrire zeigen (Prescrire International, 2013) (Tabelle 1). Danach liegt der Innovationsgrad neuer Mittel, die in den vergangenen Jahren in den Arzneimittelmarkt eingeführt wurden, deutlich niedriger als in der oben zitierten Übersicht von Fricke und Schwabe, hier gab es 2012 wie seit 2008 nicht ein einziges Mal die Bestbewertung „***Bravo***“ (= großer therapeutischer Fortschritt in einem Indikationsbereich, für den es zuvor keine geeignete

Therapie gab) und nur einmal die zweitbeste Bewertung „***A real advance***“ (relevante therapeutische Innovation, aber mit gewissen Limitationen), und zwar für Boceprevir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. Über zwei Drittel der insgesamt 82 neuen Wirkstoffe und Wirkstoffe mit neuen Indikationsgebieten war nach der Prescrire-Bewertung entweder „***Nothing new***“ im Sinne eines *Me-too* (n = 42, 51 %) oder sogar „***Not acceptable***“ (n = 15, 18 %), weil es Hinweise gibt, dass der Schaden einen Nutzen überwiegt.

Prescrire's rating	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Bravo	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
A real advance	4	0	1	1	2	0	0	1	0	1
Offers an advantage	5	6	4	8	14	6	3	3	3	3
Possibly helpful	23	12	20	31	27	25	14	22	13	14
Nothing new	34	41	38	69	79	57	62	49	53	42
Not acceptable	7	7	19	17	15	23	19	19	16	15
Judgement reserved	6	4	2	8	3	9	6	3	7	7
Total	**79**	**70**	**84**	**135**	**141**	**104**	**104**	**97**	**92**	**82**

Tabelle 1: Bewertungen neuer Arzneimittel (und Arzneimittel mit neuen Indikationen) im Arzneimittel-Bulletin PRESCRIRE von 2003-2012 (Prescrire International, 2013)

Weitere Bewertungssysteme für den deutschen Arzneimittelmarkt

Bewertung des Innovationsgrades nach Fricke/Klaus

Seit 1982 findet eine Bewertung des Innovationsgrades von neu eingeführten Arzneimitteln (mit neuen Wirkstoffen) nach den Kriterien von Fricke und Klaus statt. Diese Bewertung geht von pharmakologischen Kriterien aus und bewertet vorrangig die Neuartigkeit der Wirkungsmechanismen der Arzneistoffe (Fricke & Beck, 2013). Das dabei verwendete Klassifikationsschema teilt neue Arzneimittel wie folgt ein:

A. *Innovative Struktur oder neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz.*

B. *Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien.*

C. *Analogpräparat mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten.*

D. *Nicht ausreichend gesichertes Wirkprinzip oder unklarer therapeutischer Stellenwert.*

Diese Bewertung orientiert sich an der jeweils aktuellen Marktsituation im betreffenden Anwendungsgebiet und basiert auf den publizierten Ergebnissen der Pharmakologie-Studien und klinischen (Zulassungs-)Studien. Nach Angaben der Autoren liegt das Hauptaugenmerk auf dem angestrebten therapeutischen Effekt. In diesem Zusammenhang sind auch Doppelbewertungen möglich (wie z.B. A/C), wenn das Wirkprinzip neuartig ist, ohne dass das neue Arzneimittel jedoch therapeutische Überlegenheit gegenüber bereits verfügbaren Arzneimitteln zeigt. Diese Klassifikation findet auch Verwendung bei der Beschreibung neuer Arzneimittel im jährlich erscheinenden Arzneiverordnungs-Report (Schwabe & Paffrath, 2013).

Kriterien für die Beurteilung von Arzneimittelinnovationen nach der DPhG

*Auch die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft (DPhG) hat sich mit der Thematik beschäftigt und unter Mitarbeit der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik (APV e.V.) ein Positions¬papier erarbeitet (DPhG, 2005), in dem ebenfalls Kriterien für die Beurteilung von Arzneimittelinnovationen vorgestellt werden. Die DPhG unterscheidet in die drei Kategorien „**Sprunginnovation**“, „**Schrittinnovation**“ und „**Scheininnovation**“. Als „**Sprunginnovationen**“ gelten danach Arzneistoffe, die ohne Orientierung an bereits bekannten Wirkstoffen völlig neu entwickelt wurden und als erste Vertreter einer neuen Stoffklasse einen bedeutenden therapeutischen Fortschritt markieren. „**Schrittinnovationen**“ sind durch eine schrittweise Optimierung bekannter Wirkstoffe gekennzeichnet, welche aber im Gegensatz zu den „**Scheininnovationen**“ auch therapeutische Verbesserungen mit sich bringen. Die DPhG versteht nicht nur neue Wirkstoffe als Innovationen, sondern auch neue Arzneiformen. Als mögliche Kriterien zur Einordnung werden Stoffkriterien (z.B. chemische Struktur), pharmakodynamische Kriterien (z.B. Selektivität für Zielstrukturen im Körper), pharmakokinetische Kriterien (z.B. Bioverfügbarkeit im Körper), pharmazeutisch-technologische Kriterien (z.B. Art der Anwendung, Stabilität) oder Interaktionskriterien (z.B. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln) genannt. Die DPhG vertritt die Auffassung, dass ein therapeutischer Mehrwert zum Zeitpunkt der Markteinführung meist noch nicht gut abschätzbar ist. Die Apotheker-Fachzeitschrift Pharmazeutische Zeitung (PZ) bewertet in ihren Übersichtsartikeln zu neuen Arzneimitteln auf der Basis dieser DPhG-Kriterien (Schubert-Zsilavecz & Ude, 2010).*

Bewertungen durch das arznei-telegramm

Auch in der Fachzeitschrift arznei-telegramm (A.T.I., 2013) bzw. in dem aus der gleichen Redaktion stammenden Arzneimittelkursbuch (AKB, transparenz-telegramm) (AKB, 2010) finden Bewertungen neuer Arzneimittel statt, wobei sich im AKB letztlich auch Bewertungen zu allen verfügbaren relevanten Wirkstoffen finden, die also nicht nur auf den Innovationsgrad abzielen. Hier wird wie folgt unterschieden:

- ***Mittel der Wahl**: Arzneistoffe oder Stoffkombinationen, die nach dem Stand der therapeutischen Kenntnis aufgrund von Wirksamkeit, Sicherheit und Erprobungsgrad als erste Wahl gelten und als Standardtherapeutika gewertet werden können.*

- ***Mittel der Reserve**: Arzneimittel, die erst eingesetzt werden sollten, wenn Mittel der Wahl versagen oder nicht anwendbar erscheinen. Zum Teil wird auch mit „Mittel der letzten Reserve" bewertet, wenn sämtliche andere Mittel versagen oder nicht anwendbar sind.*

- ***Variante ohne besonderen Stellenwert**: Molekülvarianten oder Arzneimittel des gleichen Wirktyps, bei denen hinsichtlich Wirksamkeit oder Sicherheit kein klinisch relevanter Vorteil gegenüber erprobten Bezugssubstanzen erkannt werden kann.*

- ***Umstrittenes Therapieprinzip**: Arzneimittel, bei denen das Ausmaß des therapeutischen Nutzens kontrovers beurteilt wird oder deren dokumentierter Nutzen durch besondere Risiken in Frage gestellt wird.*

- ***Zweifelhaftes Therapieprinzip**: Arzneimittel, deren Stellenwert und therapeutischer Nutzen im Rahmen einer rationalen Arzneimitteltherapie nicht hinreichend belegt erscheint.*

- ***Überholtes Therapieprinzip**: Arzneimittel, deren therapeutischer Stellenwert durch besser wirksame oder besser verträgliche therapeutische Strategien in Frage gestellt wird.*

Bewertungen durch die Stiftung Warentest

Die Stiftung Warentest nimmt in ihrem „Handbuch Medikamente" (Stiftung Warentest, 2008) ebenfalls Arzneimittelbewertungen vor, basierend auf der veröffentlichten wissenschaftlichen Fachliteratur (Standardliteratur sowie veröffentlichte geeignete Studien). Wie auch beim Arzneimittelkursbuch aus der arznei-telegramm-Redaktion werden im „Handbuch Medikamente" sämtliche (relevanten) Medikamente auf dem deutschen Arzneimittelmarkt - und nicht nur neue Wirkstoffe - einer Bewertung unterzogen. Die Bewertung beruht hierbei auf vier Stufen:

- ***Geeignet**: Medikamente mit nachgewiesener therapeutischer Wirksamkeit für das jeweilige Krankheitsbild, mit positivem Nutzen-Risiko-Verhältnis und hohem Erprobungsgrad.*

- ***Auch geeignet**: Medikamente, deren therapeutische Wirksamkeit ebenfalls nachgewiesen ist, die aber noch nicht so lange erprobt sind wie die als „geeignet" bewerteten.*

- ***Mit Einschränkung geeignet**: Medikamente, die zwar therapeutisch wirksam sind, die aber im Vergleich zu „geeigneten" Medikamenten mit einem höheren Risiko z.B. für bestimmte unerwünschte Wirkungen verbunden sind oder Medikamente, deren therapeutische Wirksamkeit nicht ausreichend nachgewiesen ist oder deren therapeutische Wirksamkeit geringer ist als die der besser bewerteten Medikamente.*

- ***Wenig geeignet**: Medikamente, deren therapeutische Wirksamkeit nicht ausreichend belegt ist, die nicht ausreichend dosiert sind, die ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen oder Medikamente mit mehr als einem Wirkstoff, wenn sich die Wirkstoffe nicht sinnvoll ergänzen oder keinen therapeutischen (Zusatz-)Nutzen aufweisen.*

*Nach dieser Methodik fallen neue Arzneimittel mit nachgewiesener therapeutischer Wirksamkeit vorrangig in die Kategorie „**auch geeignet**", da hier der Erprobungsgrad naturgemäß eher gering ausfällt.*

Die AMNOG-Bestandsmarktprüfung – nicht mehr notwendig?

Im Mai 2013 hatte die Firma Novartis vor dem Landessozialgericht Brandenburg dagegen geklagt, dass bereits auf dem Markt befindliche Arzneimittel auch einer Nutzenbewertungsprüfung nach dem AMNOG unterzogen werden dürften. Novartis hatte aber eine Niederlage erlitten: Der Weg war demnach frei, auch solche Arzneimittel, die schon vor dem Inkrafttreten des AMNOG am 1.1.2011 angeboten wurden, nachträglich im Rahmen einer Nutzen- und Kosten-Nutzen-Bewertung zu prüfen. Dies war schon immer das von der Politik verfolgte Ziel, denn nur mit der Bewertung neu eingeführter Mittel hätte man mit dem AMNOG die von der Politik versprochenen Einsparpotenziale nie erreichen können. Mit den neuen Arzneimitteln wurden bisher nämlich nur 180 Millionen Euro eingespart. Das angestrebte Ziel von 2 Milliarden Euro ist nur zu erreichen, wenn auch ältere und umsatzstarke Arzneimittel mit einem fehlenden evidenzbasierten Nutzen zu in diesem Zusammenhang vertretbaren Kosten zurückgestutzt werden. Viele Arzneimittel waren auch in Gefahr, sofort in eine preisgünstige Festbetragsgruppe mit älteren bewährten Generika einsortiert zu werden – Mittel wie Lyrica®, Inegy®, Targin® und andere bekannte Produkte verursachen noch immer hunderte Millionen Euro-Ausgaben für die GKV – gegenüber anderen Arzneimitteln mit bewährten und kostengünstigen Wirkstoffen ist hier aber kein wirklicher patientenorientierter Zusatznutzen zu erkennen. Durch eine konsequente Nutzen-bewertung des Bestandsmarktes hätte das angestrebte Einsparvolumen erreicht werden können, schließlich zeigte der erste Versuch des G-BA mit den Nachbewertungen durchaus eine Ansammlung von wichtigen und umsatzstarken Arzneimitteln. Dazu gehörten Mittel mit den Wirkstoffen Tapentadol, Denosumab, Rivaroxaban, Exenatid, Duloxetin oder Tocilizumab, um nur einige Beispiele zu nennen mit einem Umsatzvolumen von insgesamt 700 Millionen Euro und einem Einsparpotenzial von rund 300 bis 400 Millionen Euro. Diese Nutzenbewertung des Bestandsmarktes war übrigens ausdrücklicher Wille des Gesetzgebers, getragen von der letzten Bundesregierung CDU/CSU und FDP.

Mit der Koalitionsvereinbarung der CDU/CSU/SPD wurde die Bestandsmarktprüfung allerdings abgeschafft, das 14. SGB V Änderungsgesetz hat diesen Schritt gesetzlich verankert. Die neue Regierung kam zu der Überzeugung, dass die rechtlichen Probleme der Bestandsmarktprüfung nur schwer zu lösen und dass langdauernde gerichtliche Auseinandersetzungen mit den Firmen wahrscheinlich gewesen wären (Probleme der Indikationsbegrenzung und Wettbewerbsverzerrung bei Nicht-Einbeziehung aller Arzneimittel einer bestimmten Indikation). Es ist stattdessen ein allgemeiner Rabatt von 7 % auf verschreibungspflichtige Arzneimittel vorgesehen (ausgenommen davon sind die Generika). Zudem ist das Preismoratorium verlängert worden, nach dem die Arzneimittelpreise auch weiterhin zum Stand 1. August 2009 „eingefroren“ bleiben (Deutscher Bundestag, 2013b).

Die Konsequenz aus dieser Regelung: Es werden auch weiterhin unnötige und nicht sinnvoll kombinierte Arzneimittel zu hohen Preisen die GKV belasten. Die AMNOG-Prüfung hätte nämlich deutlich gemacht, dass viele Arzneimittel seit Jahren ungerechtfertigt hohe Profite für die Pharmahersteller ermöglichen – bezahlt durch Versichertenbeiträge.

Vielfach wird argumentiert, dass der vom AMNOG nicht geprüfte Bestandsmarkt ein „Auslaufmodell“ sei, das nur noch einige Zeit die Ausgaben der GKV belasten würde. Für diesen Optimismus gibt es nur eine bedingte Begründung. Zwar ist es richtig, dass für viele *Me-too*-Produkte und Scheininnovationen in absehbarer Zeit die Patente auslaufen, es hat sich aber immer wieder gezeigt, dass umsatz- und gewinnträchtige Arzneimittel anschließend als Generika weitervermarktet werden – die GKV wird daher die unnötigen Wirkstoffe, die ohne ausreichende Evidenz seit vielen Jahren angeboten werden, auch weiterhin bezahlen müssen. Unter den ausgabenstärksten Arzneimitteln

bei der TK (siehe Tabelle 2) gibt es einige typische Beispiele, an denen das Bestandsmarktproblem gezeigt werden kann.

Das Antikonvulsivum Lyrica® (Wirkstoff: Pregabalin) liegt in der TK im Jahr 2012 mit 23,1 Mio. Euro Umsatz auf Rang 10 der Top-Liste nach Bruttoausgaben (siehe Tabelle 2). Für Pregabalin konnten Vorteile bisher nicht eindeutig belegt werden. Deutliche Preisunterschiede zu vergleichbaren Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Gabapentin (Tagesdosierungskosten 4,29 Euro zu 2,07 Euro) oder Carbamazepin (4,29 Euro zu 0,55 Euro) (Schwabe & Paffrath, 2013) machen hier eine Diskussion über Effektivität und Effizienz dringend erforderlich (Bewertung siehe Kapitel 7.3). Wegen der unklaren Nutzensituation wurde Lyrica® auch in die *Me-too*-Liste der KV Nordrhein aufgenommen. Der Lipidsenker Inegy® (Wirkstoffe: Simvastatin + Ezetimib) liegt in der TK im Jahr 2012 mit 14,3 Mio. Euro Umsatz auf Rang 29 der Top-Liste nach Bruttoausgaben (Tabelle 2). Auch rund zehn Jahre nach Markteinführung liegen keine überzeugenden Belege für einen patientenrelevanten Zusatznutzen gegenüber der Monotherapie mit Simvastatin vor. Die Tagesdosierungskosten von Inegy® liegen deutlich höher als die von Simvastatin-Monopräparaten (1,87 Euro zu 0,21 Euro) (Schwabe & Paffrath, 2013) (Bewertung siehe Kapitel 7.1). Auch im Bereich der Opioid-Arzneimittel zur Behandlung starker Schmerzen gibt es umsatzstarke Arzneimittel, bei denen ebenfalls fraglich ist, ob der G-BA ihnen im Rahmen der AMNOG-Bewertung einen patientenrelevanten Zusatznutzen zugesprochen hätte. Es handelt sich um die Oxycodon/Naloxon-Kombination Targin® und um das Monopräparat Palexia® retard (Tapentadol). Targin® lag in den TK-Daten mit 9,0 Mio. Euro Umsatz auf Rang 48 in der Top-Liste nach Bruttoausgaben, Palexia® retard mit 3,8 Mio. Euro auf Rang 157. Der Wirkstoff Tapentadol wurde bereits im letzten Innovationsreport bewertet (Windt et al., 2013). Zwar zeigten sich Hinweise auf weniger Nebenwirkungen im Magen-Darm-Bereich im Vergleich zu Oxycodon (Merker et al., 2012), insgesamt reicht die Studienlage jedoch nicht aus, um den therapeutischen Stellenwert von Tapentadol adäquat zu bestimmen. Gegenüber der Leitsubstanz Morphin verteuert das neue Opioid die Therapie erheblich: Die Tagesdosierungskosten liegen bei 10,92 Euro im Vergleich zu durchschnittlichen 3,02 Euro bei Morphin-Präparaten (Schwabe & Paffrath, 2013). Insbesondere bei Targin® ist offen, inwiefern diese Fixkombination, die hinsichtlich der Opioid-Nebenwirkung Obstipation Vorteile bieten soll, einer Opioidtherapie mit standardgemäßer prophylaktischer Anwendung von Abführmitteln überlegen ist. Targin® ist mit Tagesdosierungs-Nettokosten in Höhe von 9,65 Euro ebenfalls deutlich teurer als z.B. Oxycodon allein (Oxycodon beta: 5,29 Euro) (Schwabe & Paffrath, 2013) (Bewertung siehe Kapitel 7.2).

Bei keinem dieser vier genannten Mittel ist zu erwarten, dass sie in einem AMNOG-Verfahren einen patientenorientierten Zusatznutzen zeigen könnten. Die Ausgaben von insgesamt rund 50 Mio. Euro könnten um mindestens zwei Drittel reduziert werden, wenn der Preis für diese Mittel etwa durch eine Einordnung in eine Festbetragsgruppe deutlich sinken würde. Für die gesamte GKV käme es zu Einsparungen allein bei diesen vier Produkten von rund 400 Mio. Euro, für die TK von rund 35 Mio. Euro. Schon allein dieses Einsparpotenzial übersteigt damit das bisher durch das AMNOG-Verfahren erreichte Einsparvolumen von 180 Mio. Euro für die gesamte GKV um ein Vielfaches.

Rang	Handelsname (Hersteller)	Wirkstoff	Anwendungs-gebiet	Bruttoaus-gaben [€]	Verordnungen	Anzahl Versicherte
1	**Humira** (Abbvie)	Adalimumab	Rheuma u.a.	78.486.341	17.795	5.006
2	**Copaxone** (Teva)	Glatirameracetat	MS	50.505.560	33.220	3.472
3	**Enbrel** (Pfizer)	Etanercept	Rheuma u.a.	48.570.195	12.781	3.447
4	**Avonex** (Biogen)	Interferon beta-1a	MS	40.835.435	11.699	2.403
5	**Rebif** (Merck)	Interferon beta-1a	MS	40.827.635	20.598	2.490
6	**Glivec** (Novartis)	Imatinib	Krebs	28.584.418	4.073	839
7	**Truvada** (Gilead)	Tenofovir disoproxil, Emtricitabin	HIV/AIDS	27.345.599	16.360	3.485
8	**Remicade** (MSD)	Infliximab	Rheuma u.a.	25.402.083	7.780	1.518
9	**Symbicort** (AstraZeneca)	Formoterol, Budesonid	Asthma/COPD	24.778.628	177.883	79.387
10	**Lyrica** (Pfizer)	Pregabalin	Schmerzen, Epilepsie	23.112.831	172.157	43.343
11	**Clexane** (Sanofi Aventis)	Enoxaparin	Thrombo-embolien	22.886.681	227.277	127.380
12	**L-Thyroxin Henning** (Sanofi A.)	Levothyroxin-Natrium	Schilddrüsen-unterfunktion	21.257.082	1.434.246	493.704
13	**Betaferon** (Bayer)	Interferon beta-1b	MS	21.226.951	5.698	1.403
14	**OmeLich** (Winthrop)	Omeprazol	Magen-beschwerden	20.154.973	667.736	312.383
15	**Tysabri** (Biogen)	Natalizumab	MS	19.677.555	8.344	936
16	**Seroquel** (AstraZeneca)	Quetiapin	Schizophrenie	19.400.489	70.596	21.437
17	**Simvabeta** (betapharm)	Simvastatin	Cholesterin-senkung	19.214.874	867.244	374.753
18	**Spiriva** (Boehringer)	Tiotropiumbromid	COPD	18.070.904	123.561	39.177
19	**Ibuflam** (Winthrop)	Ibuprofen	Schmerzen	18.024.802	1.361.897	972.659
20	**Revlimid** (Celgene)	Lenalidomid	Myelom	17.385.867	2.389	422
21	**Gilenya** (Novartis)	Fingolimod	MS	17.000.392	7.313	832
22	**Zytiga** (Janssen)	Abirateron	Prostatakrebs	16.537.855	3.036	602
23	**Atripla** (Gilead)	Emtricitabin, Tenofovir disoproxil, Efavirenz	HIV/AIDS	15.593.213	4.741	1.215
24	**Advate** (Baxter)	Octocog alfa	Hämophilie	15.497.567	11.886	88
25	**Pantoprazol TAD** (TAD Pharma)	Pantoprazol	Magen-beschwerden	15.108.499	624.366	355.706
26	**Novorapid** (Novo Nordisk)	Insulin aspart	Diabetes	14.467.311	115.620	23.184
27	**Rami Lich** (Winthrop)	Ramipril	Bluthochdruck	14.452.856	1.052.565	371.701
28	**Viani** (GSK)	Salmeterol, Fluticason	Asthma/COPD	14.408.151	140.502	57.683
29	**Inegy** (MSD)	Simvastatin, Ezetimib	Cholesterin-senkung	14.252.018	68.493	25.098
30	**Neulasta** (Amgen)	Pegfilgrastim	Neutropenie	14.105.971	8.733	2.661
Summe Top 30				**737.172.735**	**7.280.589**	

Tabelle 2: Top30 der umsatzstärksten Arzneimittel im Jahr 2012 (TK)

Die Bestandsmarktprüfung hätte also eine wichtige Möglichkeit dafür geboten, das Rationalisierungspotenzial in unserem Arzneimittelmarkt sichtbar zu machen. Viele Arzneimittel mit schon lange bekanntem zweifelhaftem Nutzen werden uns daher (leider) weiter begleiten, sie werden weiterhin zu den profitablen Produkten der jeweiligen Hersteller gehören – und nach dem Patentablauf werden Generikahersteller weiter daran verdienen. Die Forderung nach einer evidenzbasierten und gleichzeitig wirtschaftlichen Arzneimitteltherapie, wie sie im SGB V (§§2, 12, 70) gefordert wird, ist jedenfalls mit diesen Mitteln nicht zu erreichen. Eine alternative Möglichkeit bestünde allerdings darin, die Festbetragsregelungen für die Mittel im Bestandsmarkt offensiv anzuwenden, um die bestehenden Rationalisierungspotenziale zu nutzen.

2 Ziele und Methodik

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. Nachdem im ersten Innovationsreport aus dem Jahr 2013 schwerpunktmäßig die neuen Wirkstoffe des Jahres 2010, also dem Jahr vor Einführung der AMNOG-Nutzenbewertung, analysiert wurden, stehen nun die neuen Wirkstoffe des Jahres 2011 im Mittelpunkt. Zur Bewertung werden auch Studien berücksichtigt, deren Ergebnisse erst nach Markteinführung 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 2011 und 2012 ergänzt, um Einsichten in das Versorgungsgeschehen zu gewinnen. Im Rückblick auf die im Innovationsreport 2013 behandelten Arzneimittel (neue Wirkstoffe des Jahres 2010) wird auch gezeigt, wie diese sich im Markt weiterentwickelt haben und ob neue Risiken aufgetreten sind, die die Therapiesicherheit gefährden können. Da es aus unserer Sicht auch wichtig ist, den Bestandsmarkt mit in die Bewertung einzubeziehen, werden drei marktrelevante Arzneimittel beispielhaft beurteilt.

Abschließend widmen wir uns in einem Sonderkapitel dem Thema „personalisierte Medizin“. Dort wird näher erläutert, warum es sinnvoller und präziser wäre, von stratifizierender oder Biomarker-basierter Medizin zu sprechen. Zunehmend werden Arzneimittel zugelassen, deren Einsatz an den Nachweis eines molekularbiologischen Markers gebunden ist. Der heutige Stellenwert einer solchen stratifizierenden Medizin wird im diesjährigen Innovationsreport dargestellt. In diesem Zusammenhang muss kritisch auf Gentests hingewiesen werden, die freiverkäuflich in Apotheken oder im Internet erhältlich sind und mit denen die Therapiewirksamkeit und -sicherheit erhöht werden soll. Auch hier wird der Frage nachgegangen, ob sie wirklich von Nutzen sind und für den routinemäßigen Einsatz empfohlen werden können.

2.2 Methodik zur Bewertung der neuen Arzneimittel

Für den vorliegenden Report wurden Medikamente mit neuen Wirkstoffen berücksichtigt, die im Jahr 2011 erstmals in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt wurden (Tabelle 3). Die Wirkstoffe Ticagrelor und Pitavastatin wurden bereits im „Innovationsreport 2013“ bewertet. Der Wirkstoff Dexamfetamin ist zwar kein neuer Wirkstoff, wurde jedoch berücksichtigt, da Attentin® als erstes Fertigarzneimittel mit diesem Wirkstoff im Jahr 2011 auf den Markt kam. Linagliptin wurde ebenfalls bewertet, obwohl der pharmazeutische Unternehmer bis heute auf eine Markteinführung in Deutschland verzichtete. Unberücksichtigt blieben dagegen Bromfenac (als Wirkstoff zur Behandlung postoperativer Augenentzündungen im ambulant-ärztlichen Sektor ohne Bedeutung), Dexmedetomidin (spielt nur in der Intensivmedizin eine Rolle), Epoprostenol (in Deutschland zwar neu im Markt, jedoch lediglich als dezentral zugelassenes Generikum) und Regadenoson (Diagnostikum für Myokardperfusion). Generell wurden neue Arzneimittel mit bereits in anderen zugelassenen Präpa-

raten verfügbaren Wirkstoffen (z.B. Generika) oder neue Kombinationen aus bereits bekannten Wirkstoffen nicht berücksichtigt.

Die Bewertung der Studienlage basierte zum einen auf den Ergebnissen der Zulassungsstudien sowie dem Beurteilungsbericht der verantwortlichen Zulassungsbehörde und zum anderen auf Literaturrecherchen, welche die Autoren Boeschen und Windt 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 arzneitelegramm genutzt. Die anschließende Beurteilung zur Evidenz nahmen DB und RW 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, einmal die Verfügbarkeit bestehender medikamentöser Therapien, der patientenorientierte (Zusatz-)Nutzen und die Kosten des neuen Arzneimittels im Vergleich zu bisher verfügbaren Arzneimitteln. Waren bisher keine medikamentösen Therapien für die jeweilige Erkrankung verfügbar gewesen, wurde an dieser Stelle der Nutzen (therapeutische Wirksamkeit) des neuen Arzneimittels bewertet, ansonsten der Zusatznutzen in Relation zu bereits für die Indikation zugelassenen Arzneimitteln. 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: 15.02.2014) bestimmt, ebenso werden die Kosten auf Basis aktueller Preisstände (Lauer-Taxe, Stand: 15.02.2014) beurteilt. Sollte das neue Arzneimittel für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen sein, wurde unsere Bewertung durch die Hauptindikation 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 unerwünschte Ereignis oder jede Nebenwirkung, das oder die tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2012).

Die im Rahmen der Wirkstoffporträts angegebenen Therapiekosten wurden mit der Packung berechnet, deren Verordnung für die angegebene Behandlungsdauer am preisgünstigsten war. Die Berechnung erfolgte auf Basis der Brutto-Apothekenverkaufspreise zum Preisstand 15.02.2014 (Lauer-Taxe) abzüglich der Herstellerrabatte (einschließlich der im Rahmen des AMNOG ausgehandelten Erstattungsbeträge). Sofern das jeweilige Arzneimittel für mehrere Indikationsgebiete zugelassen ist, wurden die Therapiekosten separat für jedes Indikationsgebiet berechnet. Die Dosierungen wurden den Fachinformationen der Hersteller 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 KG bzw. 1,73 m^2 als durchschnittliche Körperoberfläche 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 (unter Beachtung der Stabilitäts- und Haltbarkeitsangaben gemäß Fachinformation).

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, ggfs. fanden Anpassungen statt (z.B. bei Ipilimumab). 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 ambulant-ärztliche Abrechnungsdaten von Versicherten der Techniker Krankenkasse (TK) aus den Jahren 2011 und 2012 genutzt. Die TK stellte in diesem Zeitraum mit ca. 7,8 Mio. (2011) bzw. 8,1 Mio. (2012) Versicherten die zweitgrößte gesetzliche Krankenversicherung in Deutschland dar und ist mittlerweile zur größten Krankenkasse aufgestiegen. Die zur Erstellung des Reports benötigten Daten wurden bereits im Haus der TK selektiert und anonymisiert an die Universität Bremen weitergegeben. 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 konnte. Es wurden für die allgemeinen Auswertungen nur Daten berücksichtigt, bei denen auch Angaben zu Alter und Geschlecht der Versicherten vorlagen. Eine durchgehende Versicherung (= in jedem Quartal mindestens einen Tag versichert) wurde lediglich bei Verlaufsuntersuchungen gefordert. 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 den Fertigarzneimitteln auch Rezepturen mit den neuen Wirkstoffen berücksichtigt. Hier flossen in die Berechnungen lediglich die Wirkstoff-relevante Rezeptzeile und der entsprechende Zeilenpreis (Brutto-Apothekenverkaufspreis) ein.

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

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 et al., 2005). 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
Abirateron	L02BX03
Apixaban	B01AF02
Belatacept	L04AA28
Belimumab	L04AA26
Boceprevir	J05AE12
Cabazitaxel	L01CD04
Collagenase, Mikrobielle	M09AB02
Dexamfetamin	N06BA02
Eribulin	L01XX41
Fampridin	N07XX07
Fingolimod	L04AA27
Ipilimumab	L01XC11
Linagliptin	A10BH05
Nabiximols (Cannabis-Extrakt)	N02BG10
Pirfenidon	L04AX05
Pitavastatin	C10AA08
Retigabin	N03AX21
Tafamidis	N07XX08
Telaprevir	J05AE11
Ticagrelor	B01AC24

Tabelle 3: Im Report bewertete neue Wirkstoffe des Jahres 2011 und die entsprechenden ATC-Codes

3 Neue Arzneimittel des Jahres 2011 – Übersicht

Im Jahr 2011 wurden 23 neue Wirkstoffe in den Markt eingeführt (Epoprostenol, Regadenoson, Dexmedetomidin im Folgenden nicht berücksichtigt, Linagliptin ohne Markteinführung). Damit war das Niveau vergleichbar sowohl mit dem Vorjahr als auch mit dem Folgejahr, aber niedriger als in den Jahren 2006-2010 (jeweils zwischen 27 und 36 neue Wirkstoffe) (Abbildung 1). Basierend auf der Klassifikation nach Fricke/Klaus zur Bewertung des Innovationsgrades vergaben die Autoren des Arzneiverordnungs-Report (Schwabe & Paffrath, 2012) 14-mal ein „A“ für innovative Substanzen. Damit wurde zumindest nach dieser Klassifizierung häufiger ein hoher Innovationsgrad erreicht als im Vorjahr (nur fünfmal „A“), wobei es sich sechsmal um eine Doppelbewertung wie A/C oder A/D handelte (pharmakologisch innovativ = neuartiges Wirkprinzip, aber gleichzeitig keine ausreichenden Belege für eine therapeutische Wirksamkeit).

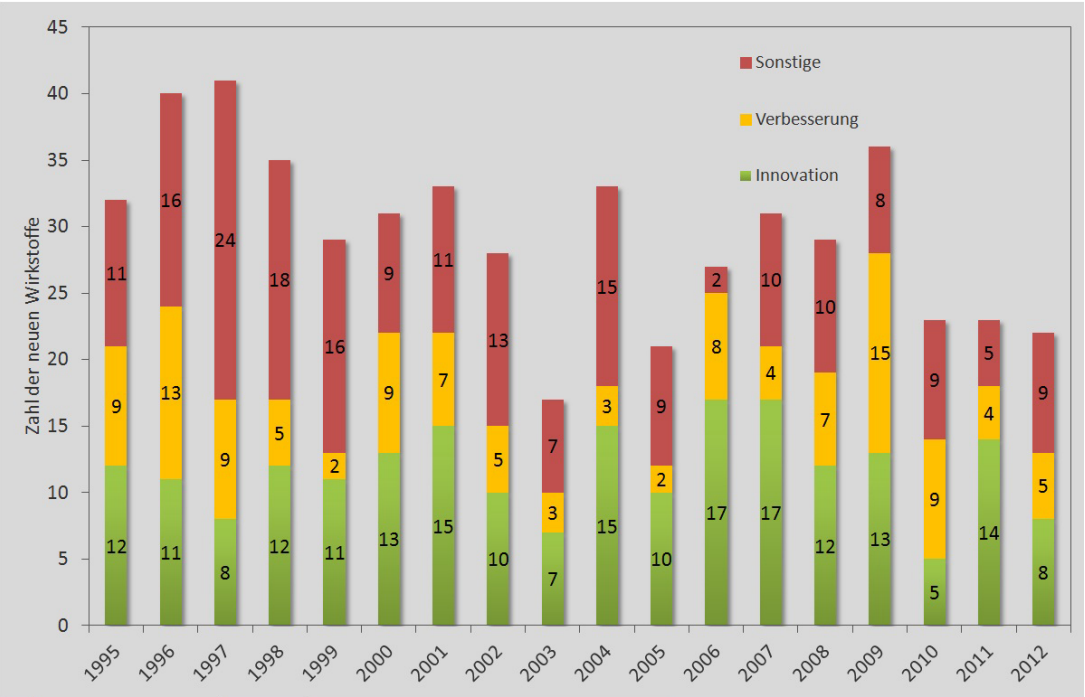

Abbildung 1: Markteinführung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen mit der Anzahl innovativer und verbesserter Wirkstoffe im Zeitraum 1995-2012 (eigene Darstellung nach Schwabe & Paffrath, 2013)

Auch die Pharmazeutische Zeitung (PZ) wertete die Hälfte der 20 im Report untersuchten neuen Wirkstoffe vorläufig als „Sprunginnovationen“, sechs waren immerhin „Schrittinnovationen“ und vier waren „Analogpräparate“, also Nachahmer bekannter Wirkstoffe ohne zusätzliche Vorteile (Tabelle 4). Bei dieser Einordnung spielt es 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 Arzneimittelkursbuch (aus dem gleichen Verlag) zu Rate zieht: Hier wurde bei den neuen Arzneimitteln des Jahres 2011 kein einziges als „Mittel der Wahl“ bezeichnet, immerhin sechsmal lautete die Bewertung „Mittel der Reserve“, und zwar bei Abirateron, Boceprevir, Collagenase, Fingolimod, Telaprevir und Ticagrelor (Tabelle 4). Fünfmal hieß es aber auch wenig schmeichelhaft „umstrittenes Therapieprinzip“, und zwar bei Dexamfetamin, Fampridin, Ipilimumab, Nabiximols und Pirfenidon. Im Jahr 2011 startete nach den Vorgaben des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) auch die frühe Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bei neu in den Markt eingeführten Arzneimitteln mit neuen

Wirkstoffen, neuen Wirkstoffkombination sowie bei Indikationserweiterungen. Seitdem gibt es in Deutschland erstmals eine Kopplung von (Zusatz-)Nutzen und dem Erstattungsbetrag in der GKV, der im Anschluss an den Beschluss zum Zusatznutzen zwischen Hersteller und GKV-Spitzenverband ausgehandelt wird. Bei den neuen Arzneimitteln (mit neuen Wirkstoffen) des Jahres 2011, die in diesem Innovationsreport thematisiert wurden, konstatierte der G-BA immerhin viermal die zweitbeste Bewertung („beträchtlicher Zusatznutzen"), zumindest bei einem Teil der zugelassenen Anwendungsgebiete. Dies war der Fall bei Abirateron zur Prostatakrebs-Behandlung, Belimumab zur Lupus-Therapie, Ipilimumab zur Melanom-Behandlung und Ticagrelor zur Therapie des akuten Koronarsyndroms. Einschränkend kommt hinzu, dass es sich bis auf Ticagrelor (bei der Indikation instabile Angina pectoris oder Herzinfarkt ohne typische EKG-Veränderungen) nicht um Belege für einen Zusatznutzen, sondern lediglich um Hinweise oder Anhaltspunkte handelte. Bei weiteren sechs der insgesamt 20 neuen Wirkstoffe, die im vorliegenden Innovationsreport bewertet wurden, fand der G-BA immerhin noch Hinweise oder Anhaltspunkte für einen geringen Zusatznutzen. Das Beispiel Ipilimumab zeigt, dass es auch bei ausschließlicher Bewertung des Patientennutzens bei der AMNOG- und der a-t-Bewertung zu sehr unterschiedlichen Einordnungen kommen kann (Tabelle 4).

Insgesamt erhielten von den neuen Arzneimitteln des Jahres 2011 mit Pirfenidon zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose und Tafamidis zur Behandlung einer Transthyretin-Amyloidose zwei Wirkstoffe den *Orphan Drug*-Status. *Orphan Drugs* („Arzneimittel-Waisen") sind Arzneimittel zur Behandlung seltener Krankheiten. Hierzulande gilt eine Krankheit als selten, wenn weniger als 40.000 Menschen (< 5:10.000 Einwohner) an ihr leiden. Im Jahr zuvor waren es sieben *Orphan Drugs*. Bei *Orphan Drugs* gilt gemäß rechtlicher Rahmenbedingungen der Zusatznutzen als belegt und der G-BA bewertet lediglich das Ausmaß eines Zusatznutzens. Eine „vollständige" Nutzenbewertung wird erst durchgeführt, wenn der Umsatz des entsprechenden Arzneimittels in einem Jahr die Schwelle von 50 Millionen Euro übersteigt. Unter den neuen Arzneimitteln des Jahres 2011 befinden sich drei gentechnisch bzw. biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe („*Biologicals*"): Belatacept zur Verhinderung von Transplantat-Abstoßungen, Belimumab zur Lupus-Behandlung und Ipilimumab zur Behandlung fortgeschrittener bzw. metastasierter Formen des schwarzen Hautkrebs (malignes Melanom). Solche Spezialpräparate gewinnen zunehmend an Marktbedeutung und auch, wenn sie oftmals nur für wenige Patientinnen und Patienten verordnet werden, können sie ein Krankenversicherungssystem aufgrund häufig sehr hoher Arzneimittelpreise extrem belasten.

Der Umsatz der neuen Arzneimittel des Jahres 2011 lag in der untersuchten Population der TK-Versicherten bei 74,0 Millionen Euro (gemessen für das Jahr 2012). Verglichen mit den neuen Arzneimitteln im Jahr 2010 handelt es sich damit um einen relativ „teuren Jahrgang", zumal auch weniger Packungen (n = 49,2 Tsd.) dieser neuen Arzneimittel als bei den Vorjahresinnovationen verordnet wurden (n = 68,9 Tsd.). Diese generierten seinerzeit einen Umsatz von 16,3 Mio. Euro (gemessen für das Jahr 2011). Lag der durchschnittliche Preis pro Packung damals bei rund 242 Euro (Windt et al., 2013), waren es nun rund 1.504 Euro. Verantwortlich dafür sind verhältnismäßig teure Medikamente z.B. zur Behandlung von Multipler Sklerose (MS), wie Fingolimod (Gilenya®) (Rang 1 nach Umsatz bei den neuen Arzneimitteln) oder zur Behandlung von Krebserkrankungen wie z.B. das Prostatakrebsmedikament Abirateron (Zytiga®) (Rang 2 nach Umsatz) oder Ipilimumab (Yervoy®) (Rang 5 nach Umsatz) zur Therapie des malignen Melanoms (Tabelle 5). Das im Jahr 2012 am häufigsten verordnete neue Arzneimittel des Jahres 2011 war mit 16 Tsd. verschriebenen Packungen Fampridin, das wie die ebenfalls neuen Wirkstoffe Fingolimod und Nabiximols (Cannabis-Extrakt), für eine MS-Indikation zugelassen ist (Tabelle 6). Auf Platz 2 nach Verordnungen rangiert der Gerinnungshem-

mer Ticagrelor (Brilique®), welcher bereits im vergangenen Innovationsreport thematisiert wurde und sich als das Arzneimittel mit dem größten Nutzen erwies.

Wirkstoff	Indikation	AMNOG-NBW Zusatznutzen	Fricke	a-t/AKB	PZ
Abirateron	Prostatakrebs	Beträchtlich[1,H]/ Nicht belegt[2]	A	Mittel der Reserve	Sprunginnovation*
Apixaban	Thromboembolie-prophylaxe	Gering[3,H]/ Nicht belegt[4]/ Gering[5,H]	C	Variante	Analogpräparat*
Belatacept	Transplantations-medizin	Gering[H]	A	-	Schrittinnovation*
Belimumab	Systemischer Lupus	Beträchtlich[H]	A	-	Sprunginnovation*
Boceprevir	Hepatitis C	Nicht quantifizierbar[H]	A	Mittel der Reserve	Sprunginnovation*
Cabazitaxel	Prostatakrebs	Gering[6,H]/ Nicht belegt[7]	B/C	-	Analogpräparat*
Collagenase	Morbus Dupuytren	Nicht belegt	A	Mittel der Reserve	Sprunginnovation*
Dexamfetamin	ADHS	-	C	Umstrittenes Therapieprinzip	Schrittinnovation*
Eribulin	Brustkrebs	Gering[8,A]/ Geringer[9,A]	B	-	Schrittinnovation*
Fampridin	Multiple Sklerose	Nicht belegt	A/D	Umstrittenes Therapieprinzip	Sprunginnovation*
Fingolimod	Multiple Sklerose	Nicht belegt[10]/ Gering[11,A]	A/D	Mittel der Reserve	Sprunginnovation*
Ipilimumab	Melanom (Hautkrebs)	Beträchtlich[H]	A	Umstrittenes Therapieprinzip	Sprunginnovation*
Linagliptin	Diabetes Typ 2	Nicht belegt	-	Variante	Analogpräparat*
Nabiximols	Multiple Sklerose	Gering[A]	A/D	Umstrittenes Therapieprinzip	Schrittinnovation*
Pirfenidon	Lungenfibrose	Orphan Drug (Nicht quantifizierbar)	A/D	Umstrittenes Therapieprinzip	Sprunginnovation*
Pitavastatin	Fettstoffwechsel-störungen	Nicht belegt	C	Variante	Analogpräparat*
Retigabin	Epilepsie	Nicht belegt	A	Variante	Schrittinnovation*
Tafamidis	Amyloidose	Orphan Drug (Gering)	A/D	-	Sprunginnovation*
Telaprevir	Hepatitis C	Nicht quantifizierbar[H]	A	Mittel der Reserve	Sprunginnovation*
Ticagrelor	Akutes Koronar-syndrom	Beträchtlich[12,B]/ Nicht belegt[13]/ Nicht quantifizierbar[14,A]	B	Mittel der Reserve	Schrittinnovation*

Tabelle 4: Übersicht der neuen Arzneimittel (mit neuen Wirkstoffen) des Jahres 2011 und deren bisherige Bewertungen

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 mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakrebs, die für eine Docetaxel-Behandlung nicht mehr in Frage kommen oder Patienten mit mildem Verlauf, bei denen eine Chemotherapie noch nicht notwendig ist, 2) Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakrebs, die für eine Docetaxel-Behandlung noch in Frage kommen, 3) Patienten mit Hüftgelenksersatz-OP, 4) Patienten mit Kniegelenksersatz-OP, 5) Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, 6) Bei Patienten, die für eine Docetaxel-Chemotherapie nicht mehr in Frage kommen, 7) Bei Patienten, die noch für eine Docetaxel-Chemotherapie in Frage kommen, 8) Bei Brustkrebs-Patientinnen, die nicht mehr für eine Anthrazyklin/Taxan-Therapie in Frage kommen, 9) Bei Brustkrebs-Patientinnen, die noch für eine Anthrazyklin/Taxan-Therapie in Frage kommen, 10) Bei Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) mit oder ohne Interferon-Vorbehandlung, 11) Bei Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS), 12) Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Herzinfarkt ohne EKG-Veränderungen (NSTEMI), 13) Bei Patienten mit Herzinfarkt mit EKG-Veränderungen (STEMI), 14) Ausnahme gegenüber Punkt 12: Bei Patienten im Alter von mind. 75 Jahren, die für Prasugrel+ASS nicht in Frage kommen oder bei Patienten mit TIA oder ischämischem Schlaganfall in der Vergangenheit.

Rang	Wirkstoff (Handelsname)	Techniker Krankenkasse			Deutschland gesamt***	
		Umsatz 2012 [in Tsd. €]	Umsatzänd. zum Vorjahr**	Verordnete Packg. 2012 [in Tsd.]	Umsatz 2012 [in Tsd. €]	Absatz 2012 [in Tsd.]
1	Fingolimod (Gilenya®)	17.091,1	+159%	7,4	95.794,9	51,8
2	Abirateron (Zytiga®)	16.600,0	+526%	3,1	133.926,3	30,4
3	Telaprevir (Incivo®)	12.716,4	+242%	1,4	108.075,8	14,7
4	Fampridin (Fampyra®)	7.840,9	+610%	16,0	48.983,3	133,2
5	Ipilimumab (Yervoy®)	4.601,3	+297%	0,3	9.826,0	0,9
6	Boceprevir (Victrelis®)	3.723,2	+281%	1,0	35.252,8	11,4
7	Cabazitaxel (Jevtana®)	3.058,7	+29%	0,6	9.677,8	2,2
8	Pirfenidon (Esbriet®)	2.239,8	+707%	0,9	20.680,6	9,7
9	Ticagrelor (Brilique®)	2.015,0	+442%	12,7	21.284,3	184,4
10	Eribulin (Halaven®)	1.497,2	+167%	2,0	3.033,2	4,7
11	Nabiximols (Sativex®)	948,9	+171%	1,6	6.618,5	14,3
12	Tafamidis (Vyndaqel®)	899,3	+>999%	<0,1	3.642,0	0,2
13	Belimumab (Benlysta®)	481,4	+388%	0,8	1.889,2	4,1
14	Retigabin (Trobalt®)	80,8	+35%	0,4	765,2	5,1
15	Collagenase (Xiapex®)	60,8	+107%	0,1	262,2	0,3
16	Dexamfetamin (Attentin®)	54,5	+>999%	0,8	412,1	9,6
17	Belatacept (Nulojix®)	38,4	+>999%	<0,1	200,7	0,1
18	Apixaban (Eliquis®)	25,6	+872%	0,2	292,3	3,6
19	Pitavastatin (Livazo®)	0,1	-36%	<0,1	11,3	0,3
1-19*	**Gesamt**	**73.973,3**	**+264%**	**49,2**	**500.628,5**	**481,0**

*) Linagliptin (Trajenta®) wurde nicht in den Markt eingeführt und fehlt daher in dieser Tabelle, **) Zeitpunkt der Markteinführung im Vorjahr beeinflusst die prozentuale Änderung, ***) Daten nach IMS Health (2013)

Tabelle 5: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2011 – nach Umsatz im Jahr 2012 (TK und gesamter Apothekenmarkt Deutschlands)

Rang	Wirkstoff	Techniker Krankenkasse			Deutschland gesamt***	
		Verordnete Packg.2012 [in Tsd.]	Packg. Änderung zum Vorjahr**	Umsatz 2012 [in Tsd. €]	Absatz 2012 [in Tsd.]	Umsatz 2012 [in Tsd. €]
1	Fampridin (Fampyra®)	16,0	+511%	7.840,9	133,2	48.983,3
2	Ticagrelor (Brilique®)	12,7	+431%	2.015,0	184,4	21.284,3
3	Fingolimod (Gilenya®)	7,4	+162%	17.091,1	51,8	95.794,9
4	Abirateron (Zytiga®)	3,1	+526%	16.600,0	30,4	133.926,3
5	Eribulin (Halaven®)	2,0	+135%	1.497,2	4,7	3.033,2
6	Nabiximols (Sativex®)	1,6	+176%	948,9	14,3	6.618,5
7	Telaprevir (Incivo®)	1,4	+293%	12.716,4	14,7	108.075,8
8	Boceprevir (Victrelis®)	1,0	+291%	3.723,2	11,4	35.252,8
9	Pirfenidon (Esbriet®)	0,9	+177%	2.239,8	9,7	20.680,6
10	Dexamfetamin (Attentin®)	0,8	>+999%	54,5	9,6	412,1
11	Belimumab (Benlysta®)	0,8	+353%	481,4	4,1	1.889,2
12	Cabazitaxel (Jevtana®)	0,6	+30%	3.058,7	2,2	9.677,8
13	Retigabin (Trobalt®)	0,4	+14%	80,8	5,1	765,2
14	Ipilimumab (Yervoy®)	0,3	+246%	4.601,3	0,9	9.826,0
15	Apixaban (Eliquis®)	0,2	+891%	25,6	3,6	292,3
16	Collagenase (Xiapex®)	0,1	+112%	60,8	0,3	262,2
17	Tafamidis (Vyndaqel®)	<0,1	>+999%	899,3	0,2	3.642,0
18	Belatacept (Nulojix®)	<0,1	>+999%	38,4	0,1	200,7
19	Pitavastatin (Livazo®)	<0,1	-14%	0,1	0,3	11,3
1-19*	**Gesamt**	**49,2**	**+318%**	**73.973,3**	**481,0**	**500.628,5**

*) Linagliptin (Trajenta®) wurde nicht in den Markt eingeführt und fehlt daher in dieser Tabelle, **) Zeitpunkt der Markteinführung im Vorjahr beeinflusst die prozentuale Änderung, ***) Daten nach IMS Health (2013)

Tabelle 6: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2011 – nach Anzahl verordneter Packungen im Jahr 2012 (TK und gesamter Apothekenmarkt Deutschlands)

Etwa 0,1 % (n = 9.635) der TK-Versicherten erhielten im Jahr 2012 ein Arzneimittel, das im Laufe des Vorjahres in den Markt eingeführt wurde (Tabelle 7). Die Vorjahresinnovationen des letzten Innovationsreportes bekamen mehr als doppelt so viele Versicherte verordnet (Windt et al., 2013). Auf Bundeslandebene zeigten sich hinsichtlich der Verordnungsprävalenz bei den Neueinführungen regionale Differenzen: Die Bundesländer mit einer höheren Häufigkeit von Innovationsverschreibungen bilden eine Achse vom Nordwesten (Niedersachsen) zum südlichen Osten (Sachsen), während Bayern, Hamburg und die nordöstlichen Bundesländer die niedrigsten Verordnungsprävalenzen aufweisen (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 kosten-intensiverer Verordnung in den Neuen Bundesländern bekannt (Häussler et al., 2013).

Nur bei drei Wirkstoffen lag die Verordnungsprävalenz bei über 10 je 100.000 Versicherte, und zwar beim Gerinnungshemmer Ticagrelor sowie bei den MS-Medikamenten Fampridin und Fingolimod, und dies, obwohl MS mit etwa 140.000 Betroffenen in Deutschland (Pugliatti et al., 2006) nicht als häufige Erkrankung zu bezeichnen ist. Bei sechs der 20 untersuchten neuen Wirkstoffe lag die Verordnungsprävalenz sogar unter 1 je 100.000 Versicherte (Belatacept, Belimumab, Collagenase, Ipilimumab, Pitavastatin, Tafamidis). Im Falle von Linagliptin verzichtete der Hersteller Boehringer Ingelheim hierzulande auf eine Markteinführung, nachdem der G-BA keinen Zusatznutzen festgestellt hatte.

Im Mittel waren TK-Versicherte mit der Verordnung eines neuen Arzneimittels 56,7 Jahre alt (Vorjahresinnovationen: 64,9 Jahre) und bei einem Frauenanteil von lediglich 39,0 % eher männlich (Vorjahresinnovationen: 41,2 %) (Tabelle 7). Die Wirkstoffe Abirateron (Indikation: Prostatakrebs), Belatacept (Indikation: Nierentransplantation), Cabazitaxel (Indikation: Prostatakrebs) und Tafamidis (Indikation: TTR-Amyloidose) wurde ausschließlich für Männer verordnet, Eribulin (Indikation: Brustkrebs) ausschließlich für Frauen.

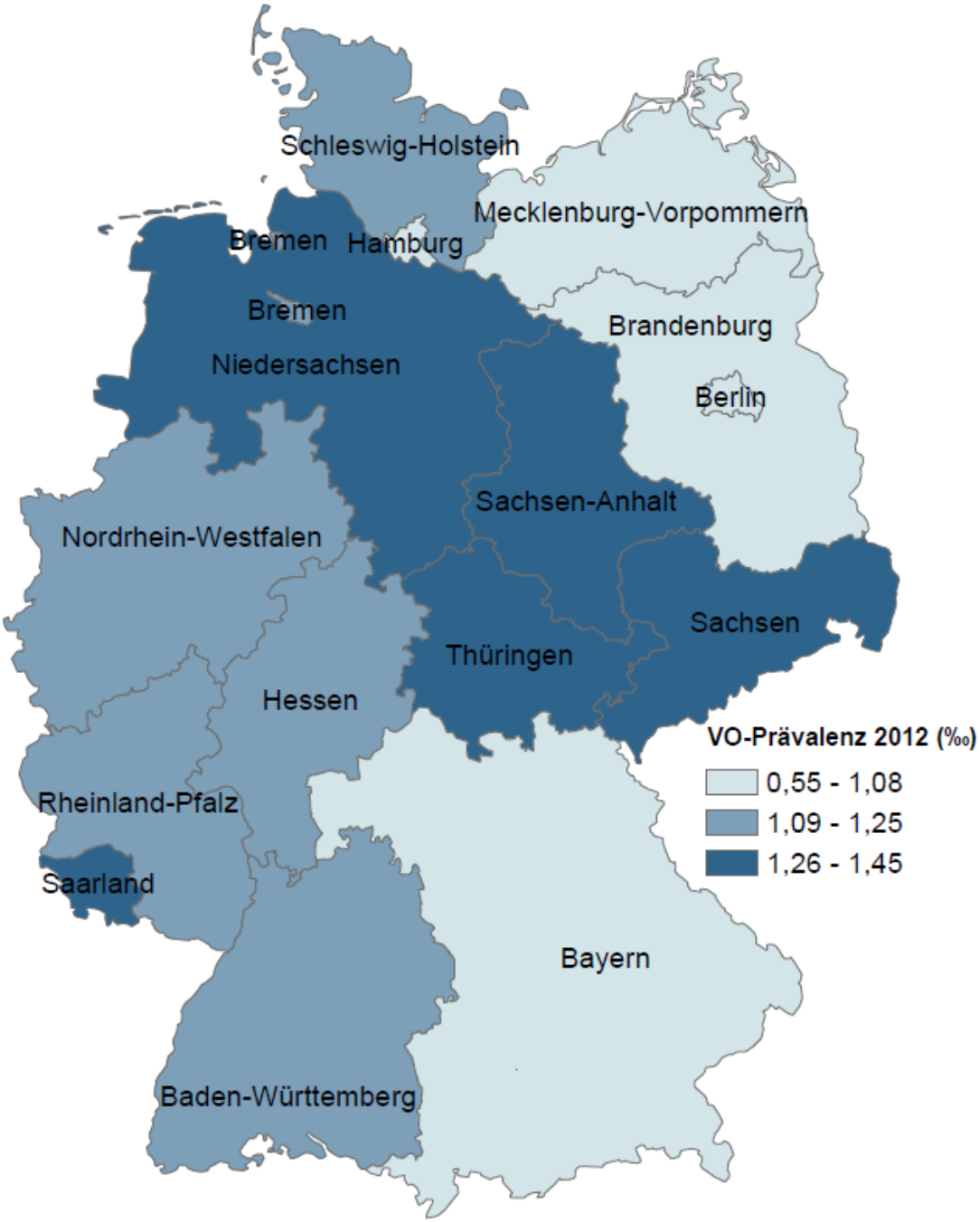

Abbildung 2: Verordnungsprävalenz der neuen Wirkstoffe in Promille nach Bundesländern (nur Verordnungen im Jahr 2012)

Wirkstoff	Anz. Versicherte	Prävalenz je 100.000 Vers.	Alter Mittelwert	Anteil weiblich
Abirateron	601	7,4	72,3	0,0 %
Apixaban	170	2,1	64,6	51,8 %
Belatacept	4	0,0	52,8	0,0 %
Belimumab	39	0,5	44,9	87,2 %
Boceprevir	194	2,4	49,7	36,6 %
Cabazitaxel	149	1,8	70,6	0,0 %
Collagenase	50	0,6	67,7	16,0 %
Dexamfetamin	162	2,0	14,1	25,3 %
Eribulin	152	1,9	58,5	100,0 %
Fampridin	2.473	30,6	51,7	60,7 %
Fingolimod	833	10,3	40,1	71,7 %
Ipilimumab	60	0,7	57,1	41,7 %
Nabiximols	571	7,1	51,1	56,6 %
Pirfenidon	102	1,3	68,9	18,6 %
Pitavastatin	3	0,0	57,0	33,3 %
Retigabin	84	1,0	36,6	53,6 %
Tafamidis	5	0,1	44,0	0,0 %
Telaprevir	435	5,4	50,3	33,6 %
Ticagrelor	3.548	43,9	64,6	19,9 %
Gesamt	**9.635**	**119,2**	**56,7**	**39,0 %**

Tabelle 7: Daten zu Anzahl, Alter und Geschlechterverteilung der Versicherten mit mindestens einer Verordnung der neuen Wirkstoffe (Daten aus dem Jahr 2012)

4 Wirkstoffporträts mit Versorgungsanalysen

4.1 Abirateron

Handelsname: Zytiga®	**Hersteller:** Janssen Cilag
Indikation: Prostatakrebs (metastasiert)	**Markteinführung:** Oktober 2011
ATC-Code: L02BX03	**DDD:** 1.000 mg
Darreichungsform: Tablette	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 133

Bewertung

Der Androgen-Biosynthese-Hemmstoff Abirateron ist 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 Patienten, für die nach einer ersten Docetaxel-Behandlung eine weitere nicht in Frage kommt, eine mögliche Therapieoption dar. So könnten gerade die Patienten profitieren, für die bislang nur ein „aktives Überwachen“ bis zum Fortschreiten der Erkrankung und der Zunahme von Beschwerden als Therapieoption bestand. Harte Endpunkte wie die Lebenserwartung oder die Krankheitsfolgen konnten deutlich verbessert werden. Ein weiterer Vorteil ist, dass das Medikament geschluckt werden kann und es nicht wie bei Docetaxel als Infusion verabreicht werden muss.

Für Patienten, für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr in Frage kommt, stellte der G-BA im Vergleich mit bestmöglicher unterstützender Behandlung (BSC) einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Abirateronacetat fest. Für Patienten, die eine Docetaxel-Re-Therapie erhalten könnten, wurde der **Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dagegen **als nicht belegt** eingestuft. Der G-BA sieht außerdem einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
○		○		●	teurer als zweckmäßige Vergleichstherapie
●	Therapieoption in frühen Krankheitsstadien und bei Therapieversagen	○		○	
○		●	Verbesserung harter Endpunkte wie Lebenserwartung oder Krankheitsfolgen	○	

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	Mittel der Reserve

Versorgungsanalyse

Bei Abirateron (Zytiga®) verdoppelten sich in etwa die Verordnungszahlen im ersten Jahr nach Markteinführung, dann wurde ein relativ konstantes Niveau erreicht (Abbildung 3). Der monatliche Umsatz erreichte bereits nach vier Monaten die 1-Million-Euro-Schwelle (Abbildung 5). Die Versicherten mit mindestens einer Verordnung dieses Krebsmedikaments waren, wie beim Indikationsgebiet Prostatakrebs nicht anders zu erwarten, ausschließlich männlich und bereits im höheren Lebensalter: Die am stärksten besetzte Altersgruppe war 70 bis 79 Jahre (Abbildung 4).

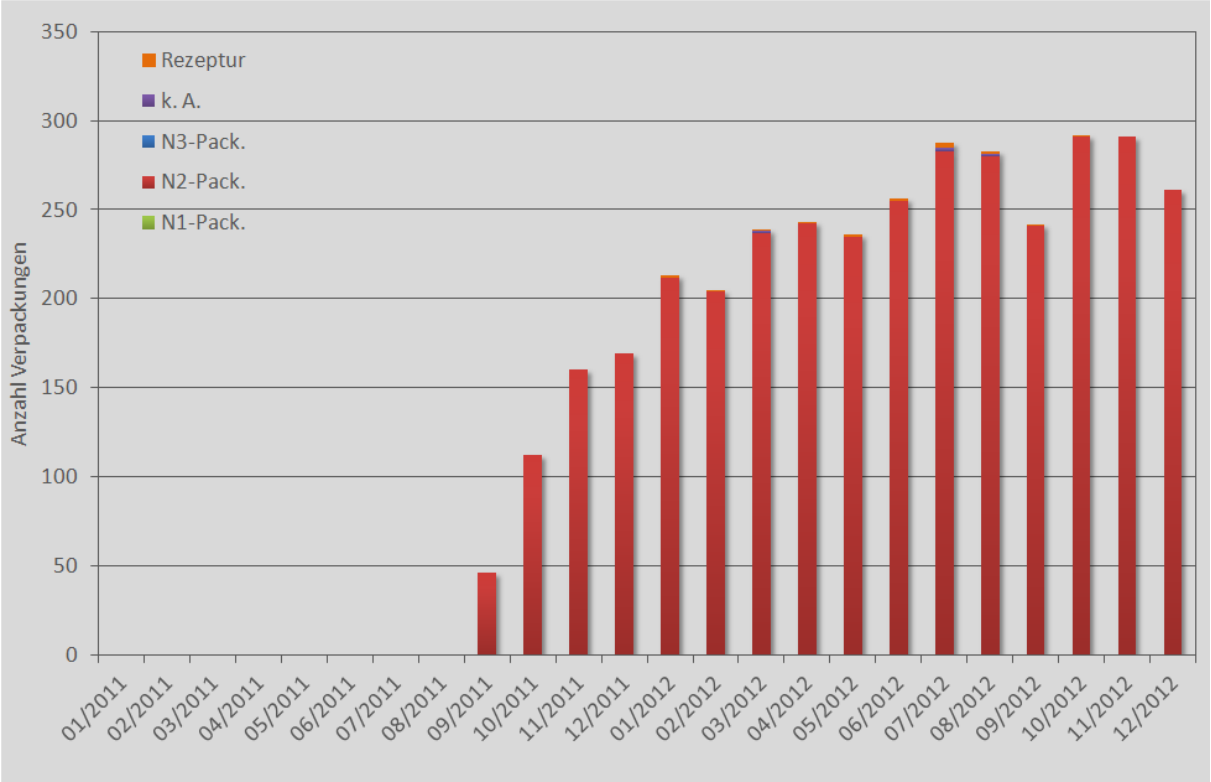

Abbildung 3: Anzahl verordneter Packungen Abirateron je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012)

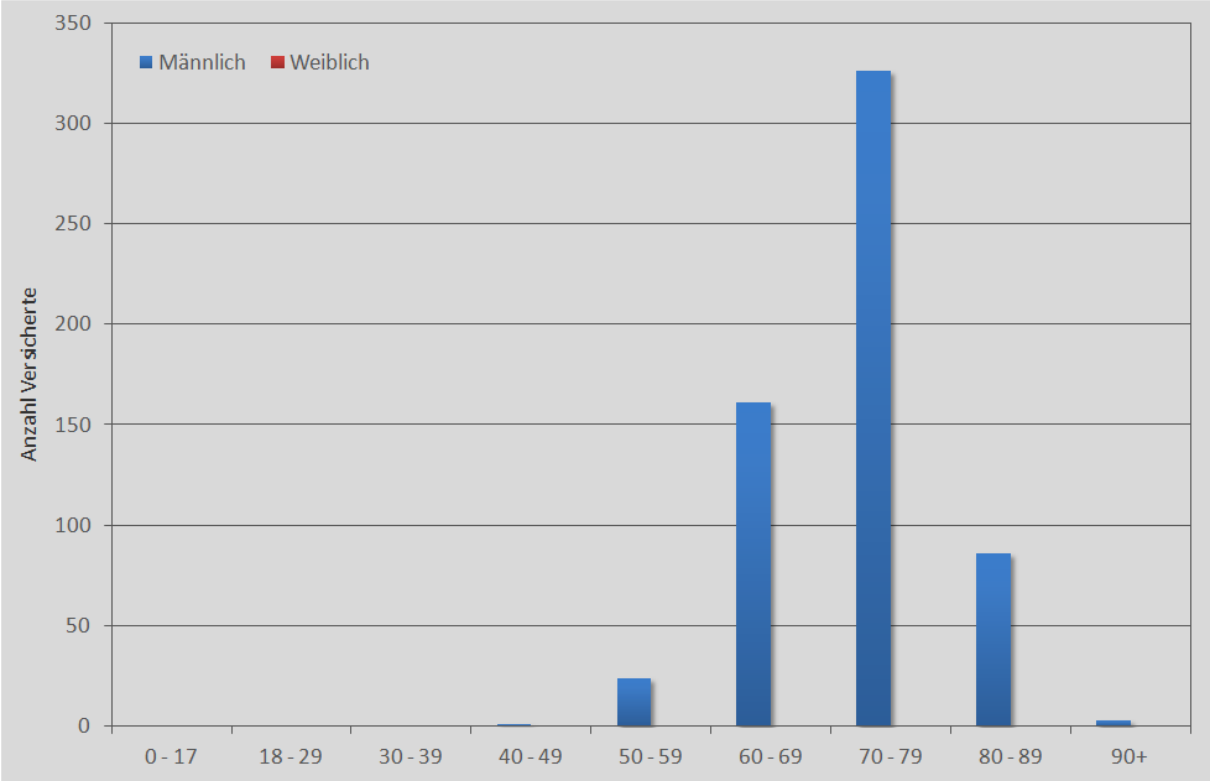

Abbildung 4: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Abirateron nach Alter und Geschlecht (2012)

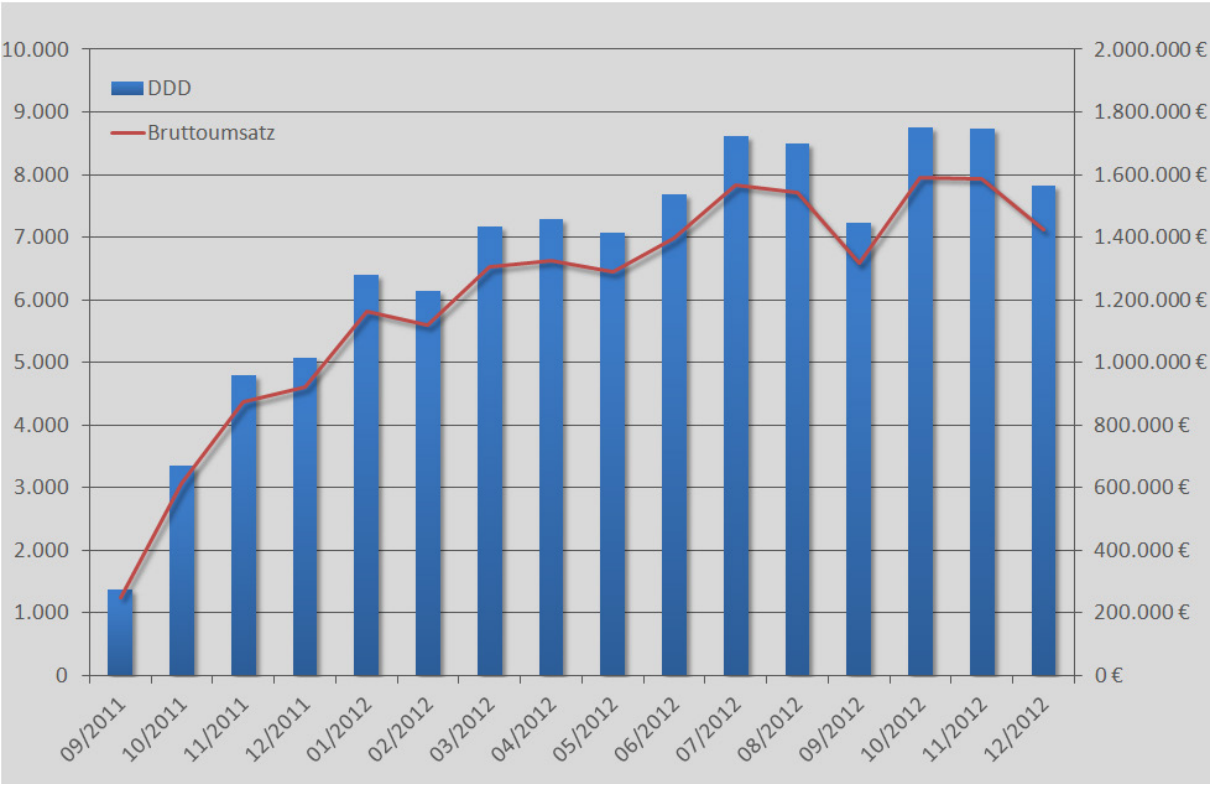

Abbildung 5: Abirateron: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012)

4.2 Apixaban

Handelsname: Eliquis®	**Hersteller:** Bristol/Pfizer
Indikation: Prophylaxe (Thrombose/Schlaganfall)	**Markteinführung:** Juni 2011
ATC-Code: B01AF02	**DDD:** 5 mg
Darreichungsform: Filmtablette	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 138

Bewertung

Der orale Faktor-Xa-Inhibitor Apixaban, zugelassen zur Prophylaxe venöser Thromboembolien nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen sowie zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Erwachsenen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF), kann für solche Patienten eine wertvolle Option darstellen, bei denen Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon nicht in Frage kommen. Gründe hierfür sind etwa eine schwierige INR-Einstellung unter Vitamin-K-Antagonisten, Unverträglichkeiten, Kontraindikationen oder Wechselwirkungen von Vitamin-K-Antagonisten mit notwendigen anderen Arzneimitteln aufgrund bestehender Komorbidität. Jedoch ist Vorsicht geboten bei Patientinnen und Patienten mit Nieren- bzw. Leberinsuffizienz, im höheren Alter und bzw. oder mit geringem Körpergewicht sowie mit hohem Blutungsrisiko, da für Apixaban kein spezifisches Antidot zur Verfügung steht. So kann auch bei schweren Blutungen oder zwingend erforderlicher Operation die Wirkung des neuen Arzneimittels nicht gezielt aufgehoben werden, daher ist auch die potenzielle Lebensgefahr bei fehlerhafter Verordnung oder Einnahme zu beachten. Die Sicherheit ist in der breiten Anwendung noch unklar.

Für Patienten mit Hüftgelenksersatz konstatierte der G-BA einen **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dagegen wurde für Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation **kein Beleg für einen Zusatznutzen** festgestellt. Einen **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** sah der G-BA in der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Erwachsenen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
●	weitere Therapieoption	○		●	in den meisten Fällen deutlich teurer als Vergleichstherapie
○		●	unklares Nutzen-Schaden-Potenzial bei derzeitiger Datenlage	○	
○		○		○	

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 oralen Antikoagulans Apixaban (Eliquis®) waren zu Beginn der Markteinführung niedrig, einen Schub gab es dann gegen Ende 2012 (Abbildung 6). Folgende Ursache scheint plausibel: Im November 2012 gab die Europäische Zulassungsbehörde grünes Licht für eine Indikationserweiterung. Seitdem kann Apixaban auch zur Thromboseprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern eingesetzt werden. Allerdings erreichen die Umsatzzahlen im Dezember 2012 auch lediglich einen Umsatz von etwas über 7.000 Euro (Abbildung 8). Vor allem Versicherte im höheren Lebensalter bekommen Apixaban verschrieben (Abbildung 7).

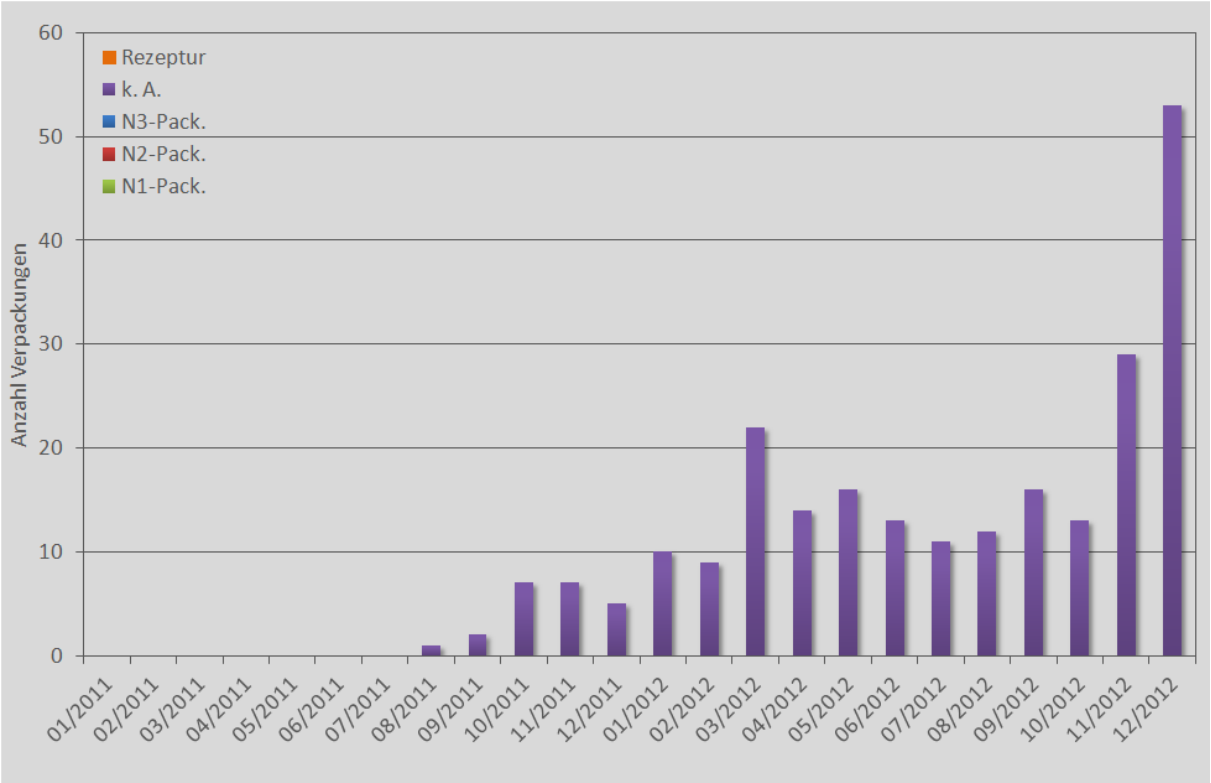

Abbildung 6: Anzahl verordneter Packungen Apixaban je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012)

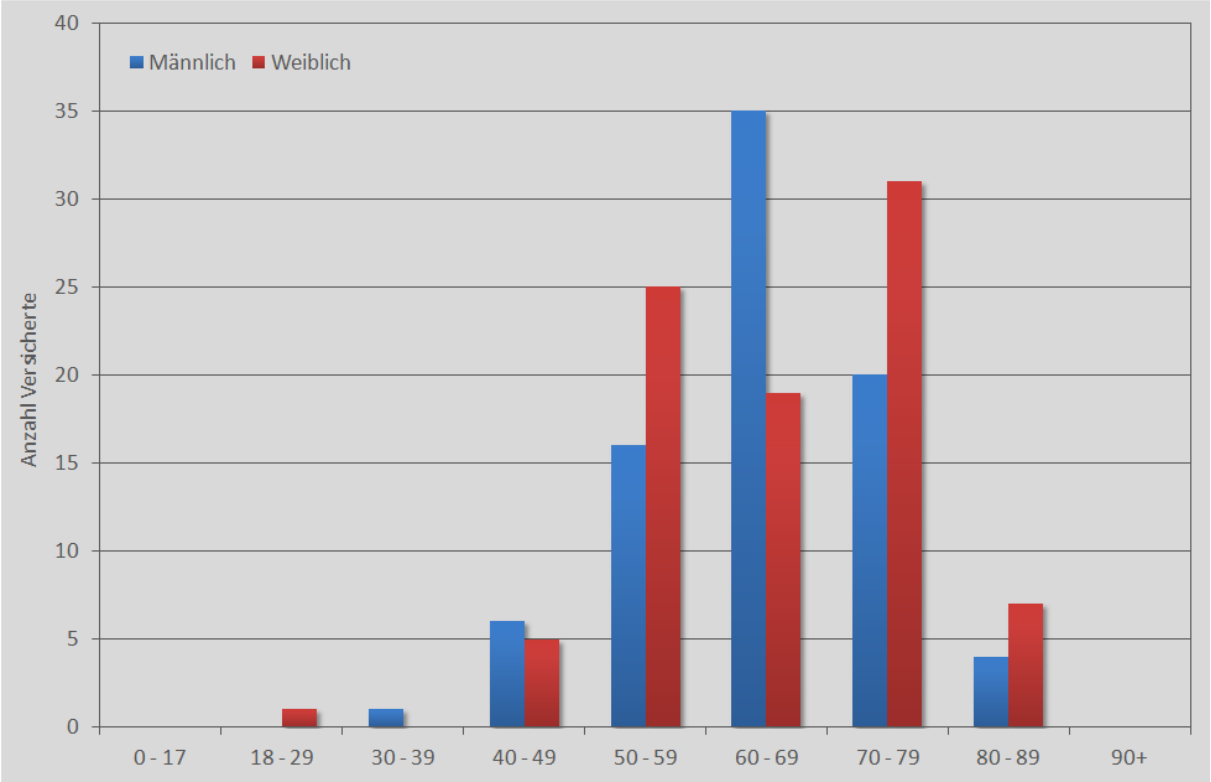

Abbildung 7: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Apixaban nach Alter und Geschlecht (2012)

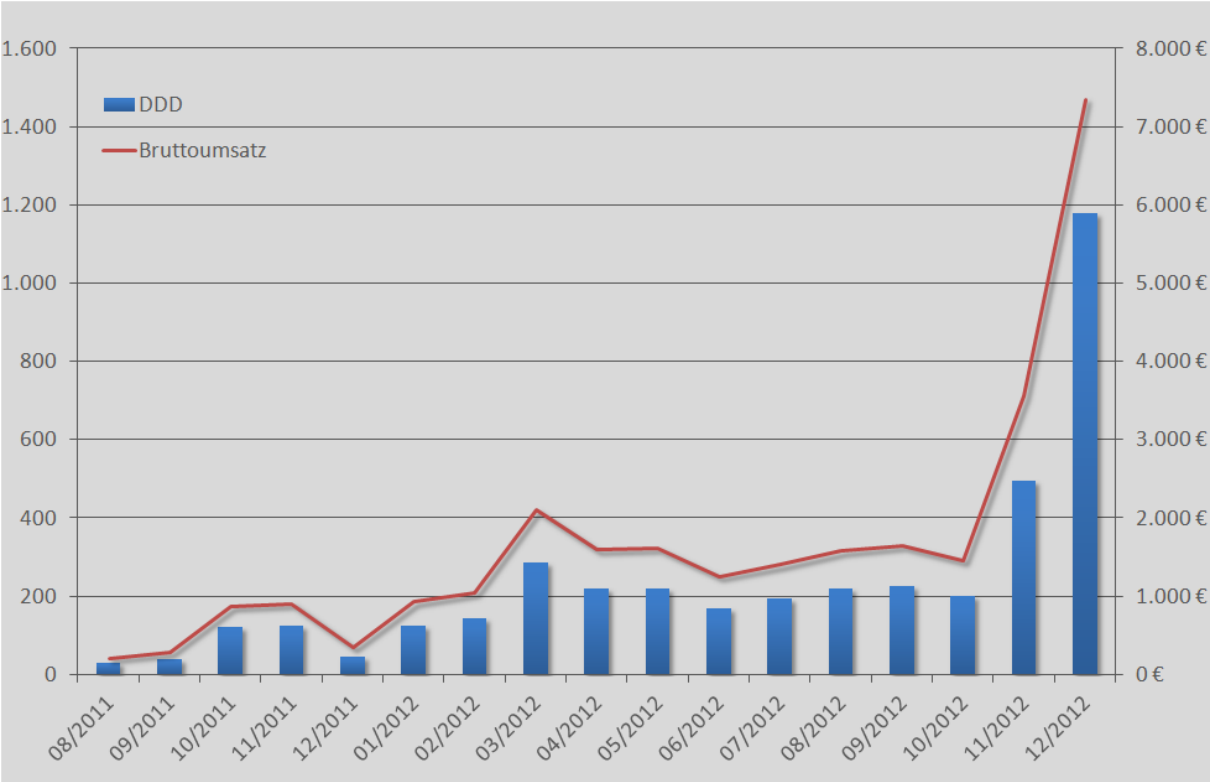

Abbildung 8: Apixaban: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012)

4.3 Belatacept

Handelsname: Nulojix®	**Hersteller:** Bristol-Myers Squibb
Indikation: Zustand nach Nierentransplantation	**Markteinführung:** Juli 2011
ATC-Code: L04AA28	**DDD:** 12,5 mg
Darreichungsform: Infusionslösung	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 143

Bewertung

Das Biologikum Belatacept gehört zur pharmakotherapeutischen Gruppe der Immunsuppressiva und ist in Kombination mit Corticoiden und Mycophenolsäure zur Prophylaxe einer Transplantatabstossung bei den Patienten indiziert, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Trotz häufigerem Auftreten von Abstoßungsreaktionen war das Transplantatüberleben unter Belatacept vergleichbar mit dem unter Ciclosporin. Die von den Calcineurinantagonisten wie Ciclosporin bekannten nephrotoxischen Spätschäden treten bei diesem neuen Wirkstoff nicht auf. Da Belatacept jedoch gegen ein Regime getestet wurde, das derzeit nicht mehr die erste Wahl der Initialtherapie nach Nierentransplantation ist, sind weitere Daten zur Langzeitprognose notwendig, um seinen Stellenwert besser beurteilen zu können.

Die Nutzenbewertung von Nulojix® durch den Gemeinsamen Bundesausschuss ergab hinsichtlich der Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Hinweis für einen **geringen Zusatznutzen** und zwar unabhängig davon, ob die Patienten ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) oder mit erweiterten Kriterien (ECD) erhielten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie war jeweils Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
🔴	weitere Therapieoption	⚪		🔴	teurer als zweckmäßige Vergleichstherapie
⚪		🟡	Abstoßungsreaktionen häufiger, jedoch vergleichbares Transplantatüberleben, keine nephrotoxischen Spätschäden	⚪	
⚪		⚪		⚪	

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

Belatacept bekamen im untersuchten Zeitraum lediglich vier Versicherte (ausschließlich männlich) verordnet (Abbildung 9, Abbildung 10). Dementsprechend waren die Verordnungszahlen überschaubar. Dennoch wurde aufgrund des relativen hohen Preises im November 2012 die Umsatzschwelle von 10.000 Euro erreicht (Abbildung 11).

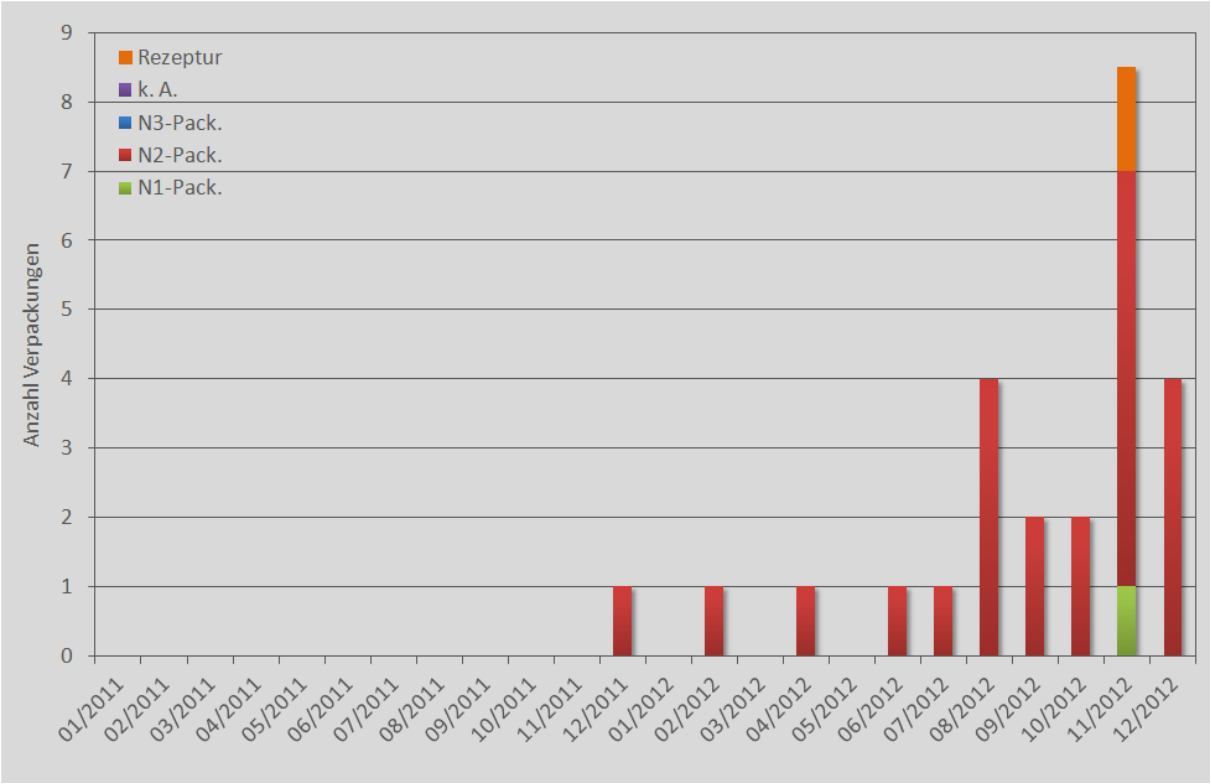

Abbildung 9: Anzahl verordneter Packungen Belatacept je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012)

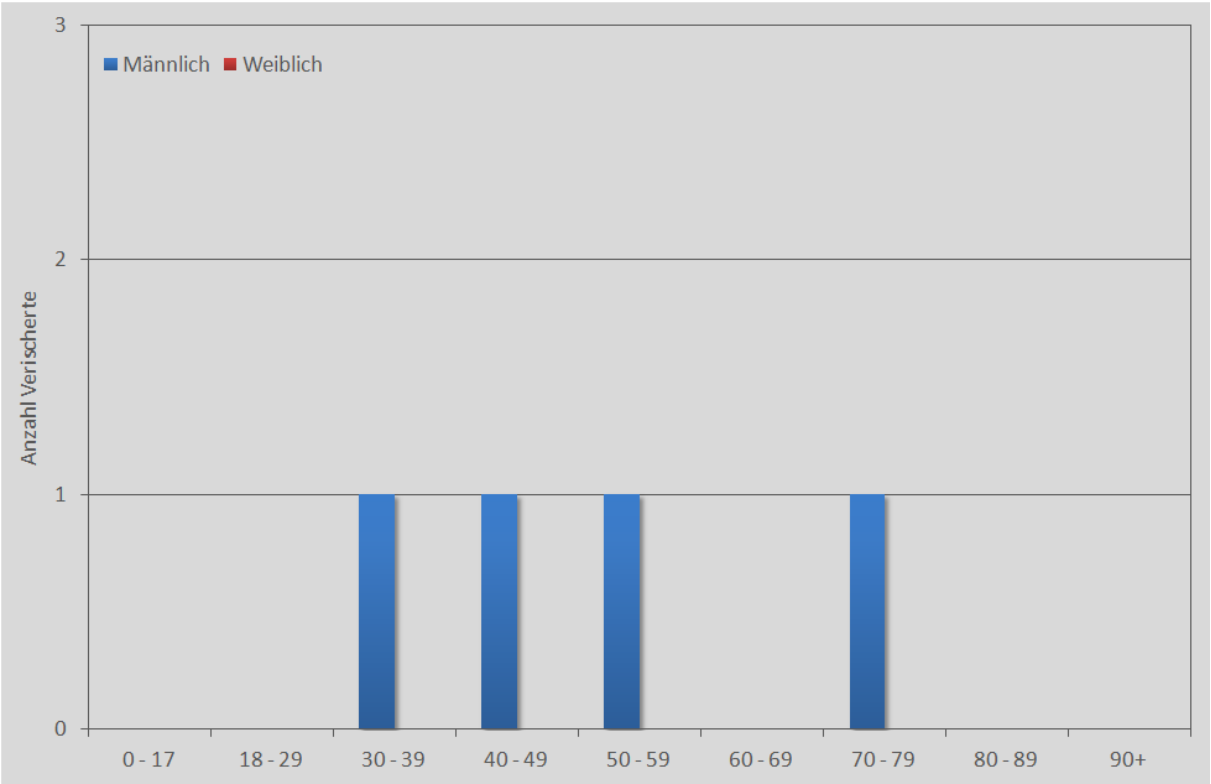

Abbildung 10: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Belatacept nach Alter und Geschlecht (2012)

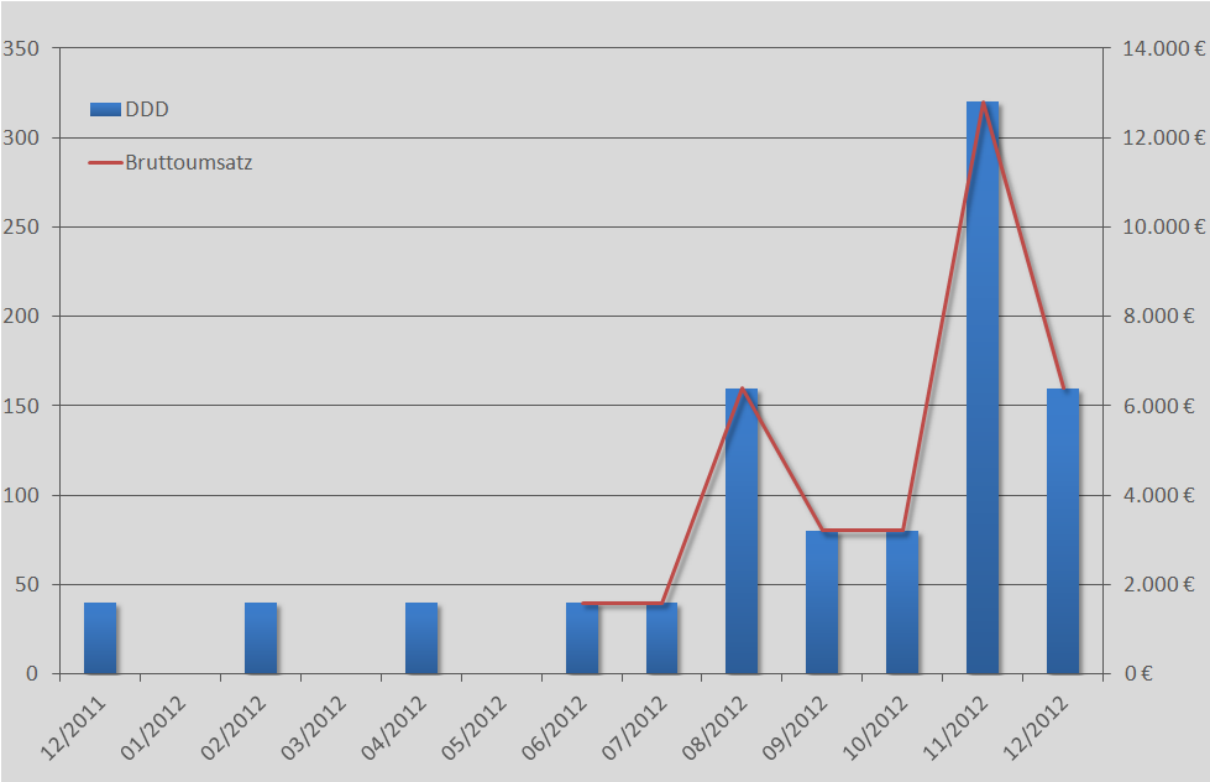

Abbildung 11: Belatacept: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012)

4.4 Belimumab

Handelsname: Benlysta®	**Hersteller:** GSK
Indikation: Systemischer Lupus (SLE)	**Markteinführung:** Juli 2011
ATC-Code: L04AA26	**DDD:** 25 mg
Darreichungsform: Infusionslösung	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 146

Bewertung

Der monoklonale Antikörper Belimumab ist ein selektiver immunsuppressiver Wirkstoff, der zur Behandlung des systemischen Lupus erythematodes (SLE) eingesetzt wird. Belimumab ist das erste Biologikum für die Behandlung von Patienten, die trotz Standardbehandlung einen aktiven SLE aufweisen. Der Wirkstoff hat in zwei klinischen Studien einen signifikanten Effekt auf die SLE zeigen können, allerdings wurden hierbei nur Patienten mit nicht-lebensgefährlicher Erkrankung eingeschlossen. So liegen keine ausreichenden Daten für diejenigen Patienten vor, die eine schwere Lupus-Nierenentzündung oder Nervenbeteiligung aufweisen. Aufgrund des Wirkmechanismus ist unter der Behandlung mit Belimumab das Risiko für schwere Infektionen erhöht. Schon zum Zeitpunkt der Zulassung von Benlysta® war eine im Vergleich zu Placebo erhöhte Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen bekannt. Daher sind seit der Zulassung entsprechende Informationen und Warnhinweise in der Fachinformation enthalten.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung sah der G-BA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
⚪		⚪		🔴	als *Add-on*-Therapie verteuert es die alleinige Gabe der dualen Standardkombinationstherapie
🟡	als Zusatztherapie zur Standardbehandlung	🟡	Verbesserung patientenrelevanter *Outcomes*, sehr schwere UAW 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
A	keine Bewertung

Versorgungsanalyse

Belimumab bekamen im Jahr 2012 lediglich 39 Versicherte verordnet, die Lupus-Patienten mit Verordnung waren zu 87 % weiblich (Abbildung 13). Trotz der geringen Anzahl Patienten waren die Verbrauchszahlen relativ hoch (Abbildung 12, Abbildung 14), die Umsätze pro Monat schwankten seit Januar 2012 grob zwischen 40.000 und 50.000 Euro (Abbildung 14).

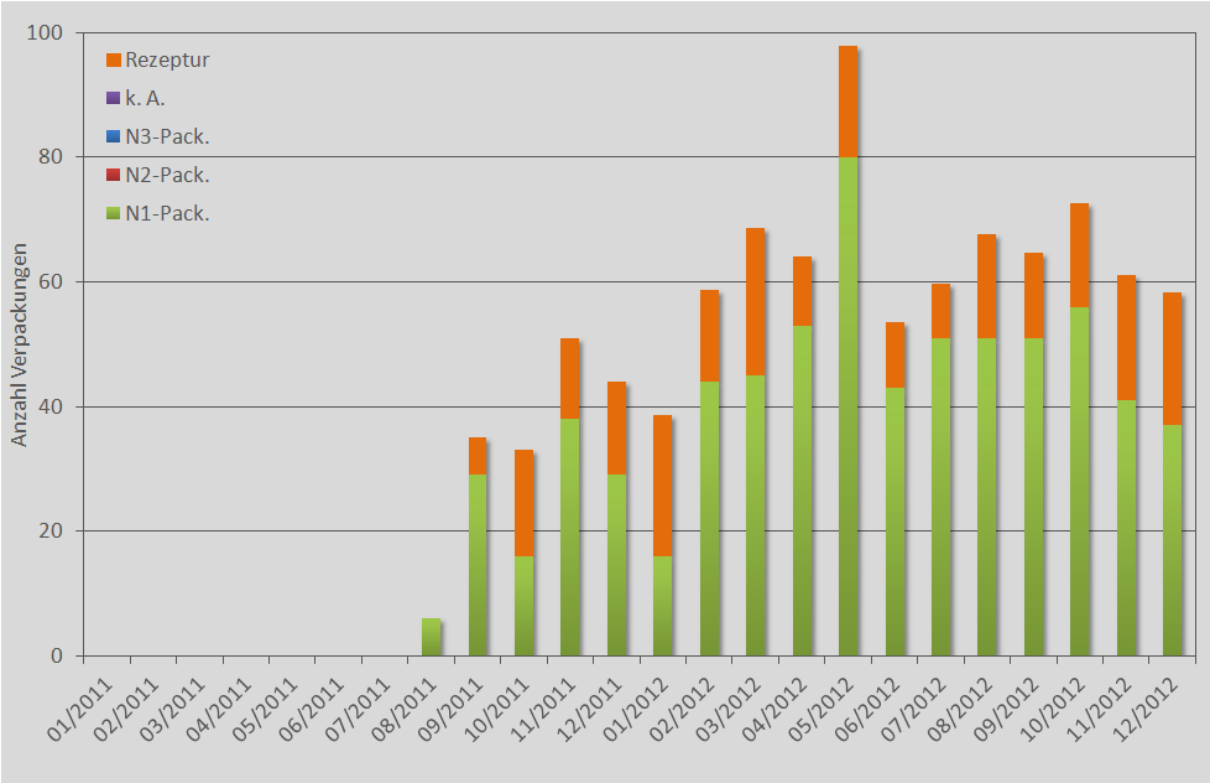

Abbildung 12: Anzahl verordneter Packungen Belimumab je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012)

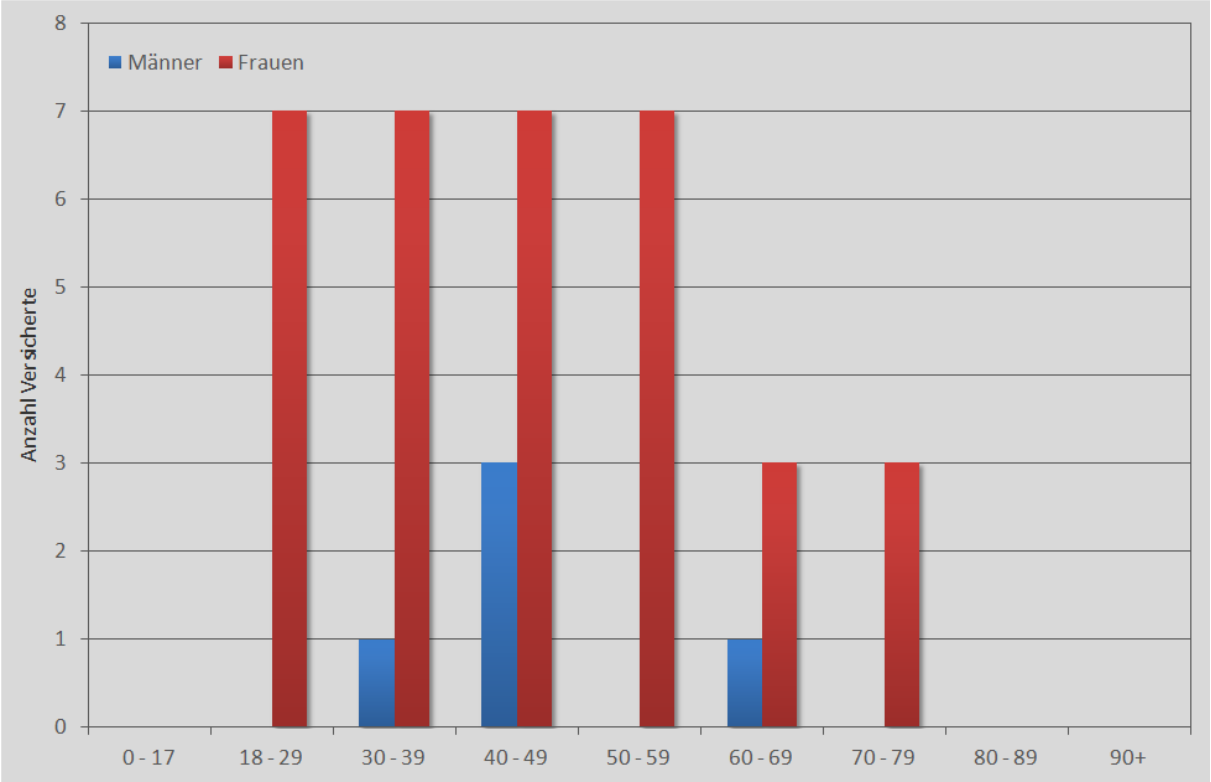

Abbildung 13: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Belimumab nach Alter und Geschlecht (2012)

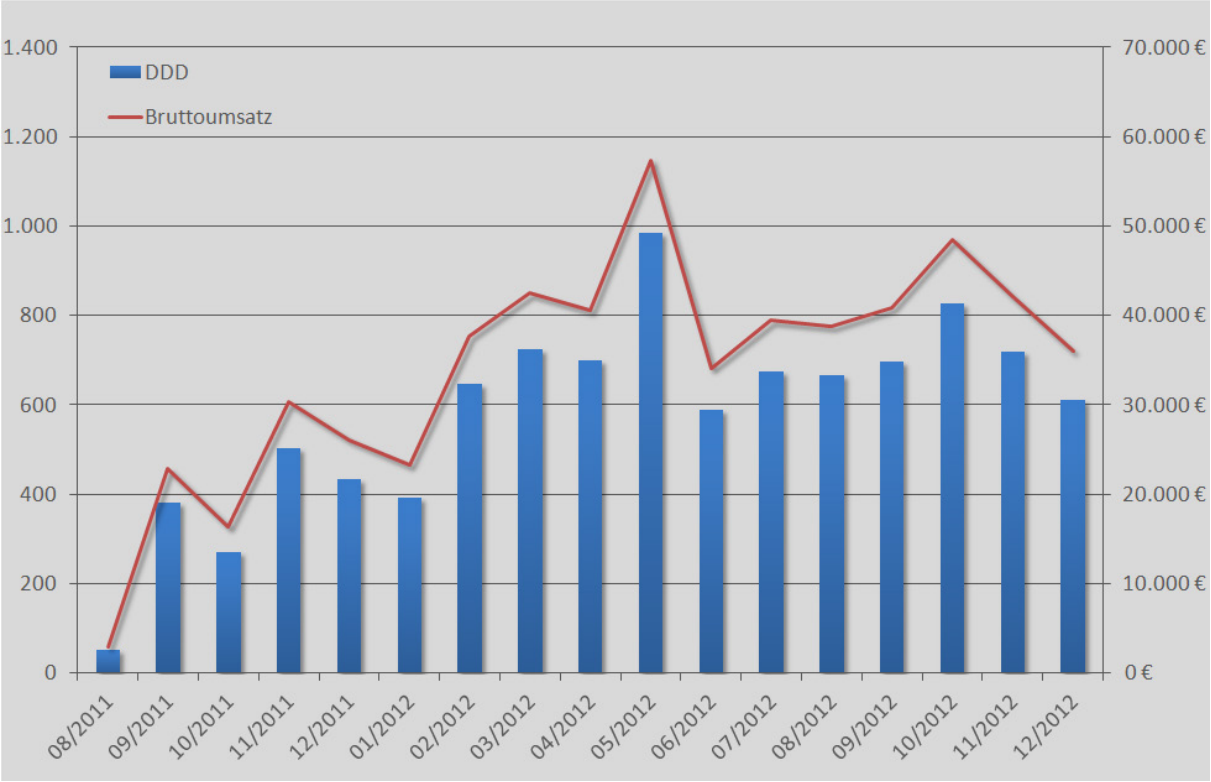

Abbildung 14: Belimumab: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012)

4.5 Boceprevir

Handelsname: Victrelis®	**Hersteller:** MSD
Indikation: Chronische Hepatitis C	**Markteinführung:** September 2011
ATC-Code: J05AE12	**DDD:** 2.400 mg
Darreichungsform: Hartkapsel	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 149

Bewertung

Boceprevir ist ein Inhibitor der viralen NS3-Protease und indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit PegInterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten. Sowohl bei der Erstbehandlung wie auch bei der Re-Therapie konnte sich in den Vergleichsstudien durch den Zusatz das „dauerhafte virologische Ansprechen“ als ausreichend valide eingeschätzter Surrogatmarker für einen nicht erhobenen patientenrelevanten Endpunkt (Auftreten von Leberkrebs als Folgekomplikation) verbessern. Aussagen darüber, wie viele Fälle von Leberkarzinomen durch den Zusatz von Boceprevir verhindert werden, ließen sich anhand der vorliegenden Daten nicht treffen. Auch muss das Risiko einer viralen Resistenzentwicklung beachtet werden, ebenso nimmt die Komplexität der Behandlung durch mögliche Nebenwirkungen sowie Arzneimittelinteraktionen (beispielsweise bei gleichzeitiger Anwendung von HIV-Therapeutika) zu.

Die Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss ergab einen **Hinweis auf einen Zusatznutzen** von Boceprevir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, allerdings **ohne quantifizierbares Ausmaß.**

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
⚪		⚪		🔴	als *Add-on*-Therapie verteuert es die alleinige Gabe der dualen Standardkombinationstherapie
🟡	Erweiterung der Standard-therapie, neue Option für Non-Responder	🟡	signifikante Steigerung der Raten des virologischen Ansprechens; Verbesserung patientenrelevanter End-punkte unklar	⚪	
⚪		⚪		⚪	

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	Mittel der Reserve

Versorgungsanalyse

Boceprevir (Victrelis®) erreichte im ersten halben Jahr die Schwelle von 100 verordneten Packungen pro Monat, dann sanken die Verordnungszahlen jedoch schnell wieder ab auf ein Niveau von etwa 50 Packungen pro Monat (Abbildung 15). Entsprechend sanken auch die Umsatzzahlen von beachtlichen 400.000 bis 450.000 Euro je Monat im Frühjahr 2012 auf nur noch ca. 170.000 Euro im Dezember 2012 (Abbildung 17). Die im Jahr 2012 194 Versicherten mit Verordnung waren mehrheitlich männlich (63 %) (Abbildung 16).

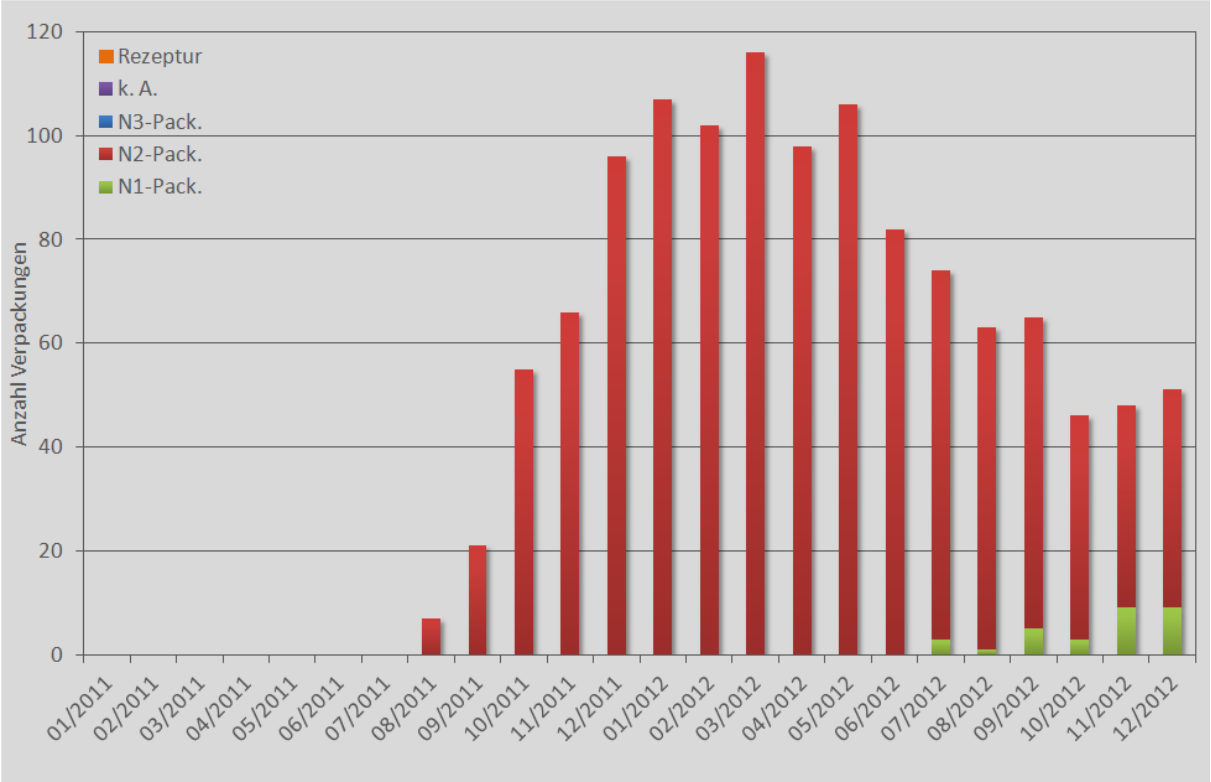

Abbildung 15: Anzahl verordneter Packungen Boceprevir je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012)

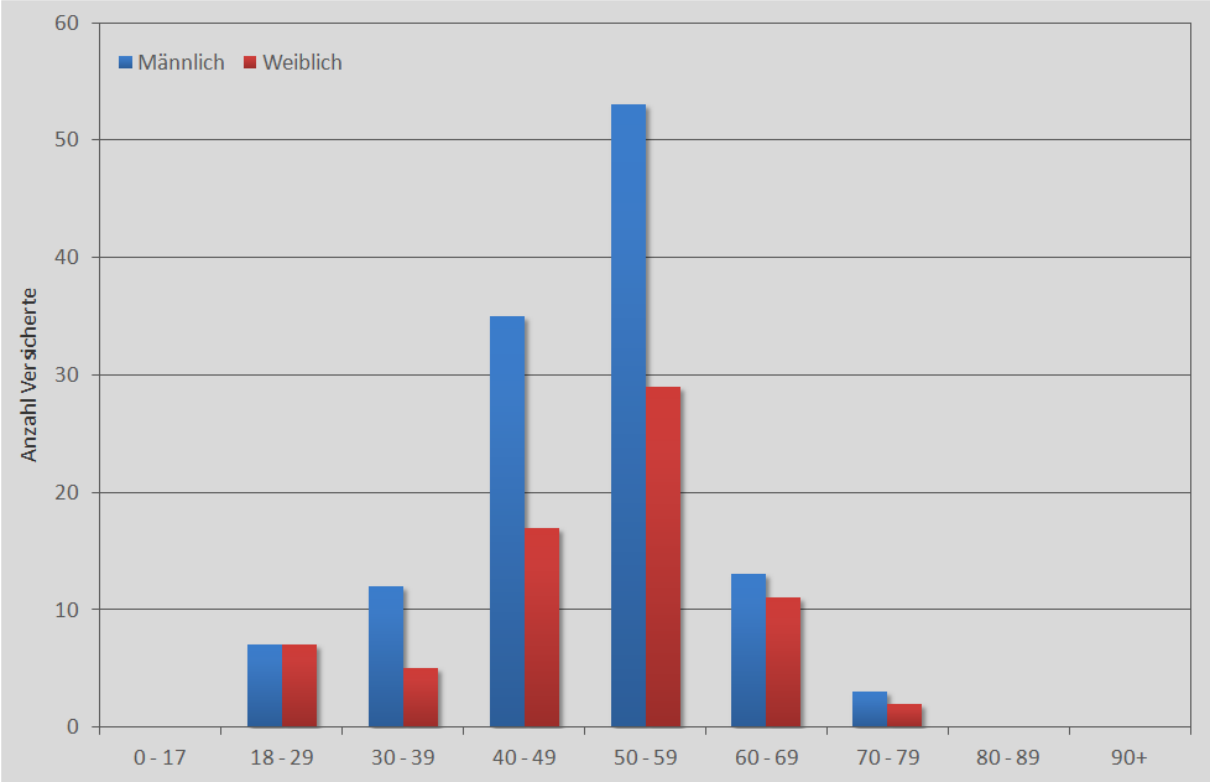

Abbildung 16: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Boceprevir nach Alter und Geschlecht (2012)

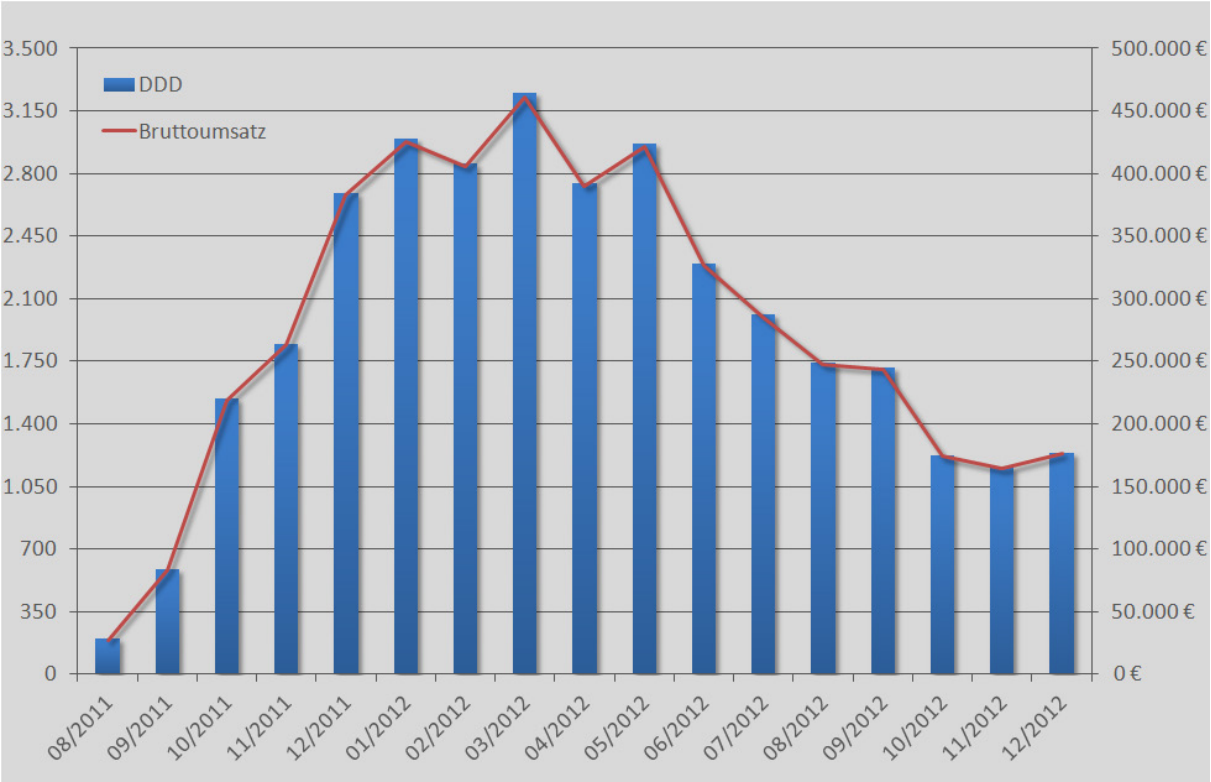

Abbildung 17: Boceprevir: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012)

4.6 Cabazitaxel

Handelsname: Jevtana®	**Hersteller:** Sanofi-Aventis
Indikation: Prostatakrebs (metastasiert)	**Markteinführung:** April 2011
ATC-Code: L01CD04	**DDD:** 2,14 mg
Darreichungsform: Infusionslösung	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 155

Bewertung

Cabazitaxel zählt wie Docetaxel und Paclitaxel zu den Taxanen und ist für die Zweitlinienchemotherapie des metastasierten hormonrefraktären Prostatakarzinoms zugelassen. Im Vergleich zu Mitoxantron zeigt der neue Wirkstoff bei Patienten mit Krankheitsprogression ein um 2,4 Monate verlängertes Gesamtüberleben. Demgegenüber stehen die derzeit unter Cabazitaxel häufiger auftretenden schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen, insbesondere febrile Neutropenien und ausgeprägte Diarrhöen. Aus diesem Grund kann derzeit nicht beurteilt werden, inwieweit das neue Arzneimittel gegenüber den bisher eingesetzten Taxanen ein wirklicher Fortschritt ist. Auch können keine Aussagen über eine mögliche Verbesserung der Lebensqualität getroffen werden, da keine Ergebnisse vorliegen.

Die G-BA-Nutzenbewertung wurde für zwei unterschiedliche Patientengruppen durchgeführt. Die erste Gruppe waren Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber BSC gaben einen **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen**. Die zweite Gruppe bildeten die Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen. Da allerdings die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt werden konnten, konstatierte der Gemeinsame Bundesausschuss den **Zusatznutzen** im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als **nicht belegt**.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
🔴	weitere Therapieoption	⚪		🔴	teurer als zweckmäßige Vergleichstherapie
⚪		🟡	Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, Reduktion tumorbedingter Schmerzen, aber schwerwiegende UAW	⚪	
⚪		⚪		⚪	

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/C	keine Bewertung

Versorgungsanalyse

Cabazitaxel (Jevtana®) war im Beobachtungszeitraum verglichen mit dem Prostatakrebs-Arzneimittel Abirateron (Zytiga®) weniger erfolgreich: Obwohl ein halbes Jahr vorher in den Markt eingeführt und das Indikationsgebiet deckungsgleich ist, bekamen im Jahr 2012 lediglich 149 Versicherte Cabazitaxel verschrieben (vs. 601 Versicherte), natürlich ebenfalls ausschließlich männliche Versicherte (Abbildung 19). Während die Verordnungszahlen bei Abirateron seit der Markteinführung relativ konstant anstiegen (Abbildung 3), gingen die Zahlen bei Cabazitaxel möglicherweise aufgrund des später in den Markt eingeführten Wirkstoffs Abirateron nach einem *Peak* im August 2011 zurück (Abbildung 18). Auch die Umsatzzahlen fielen geringer aus als bei Abirateron, im Maximum lagen die Werte bei ca. 380.000 Euro im Monat (Abbildung 20).

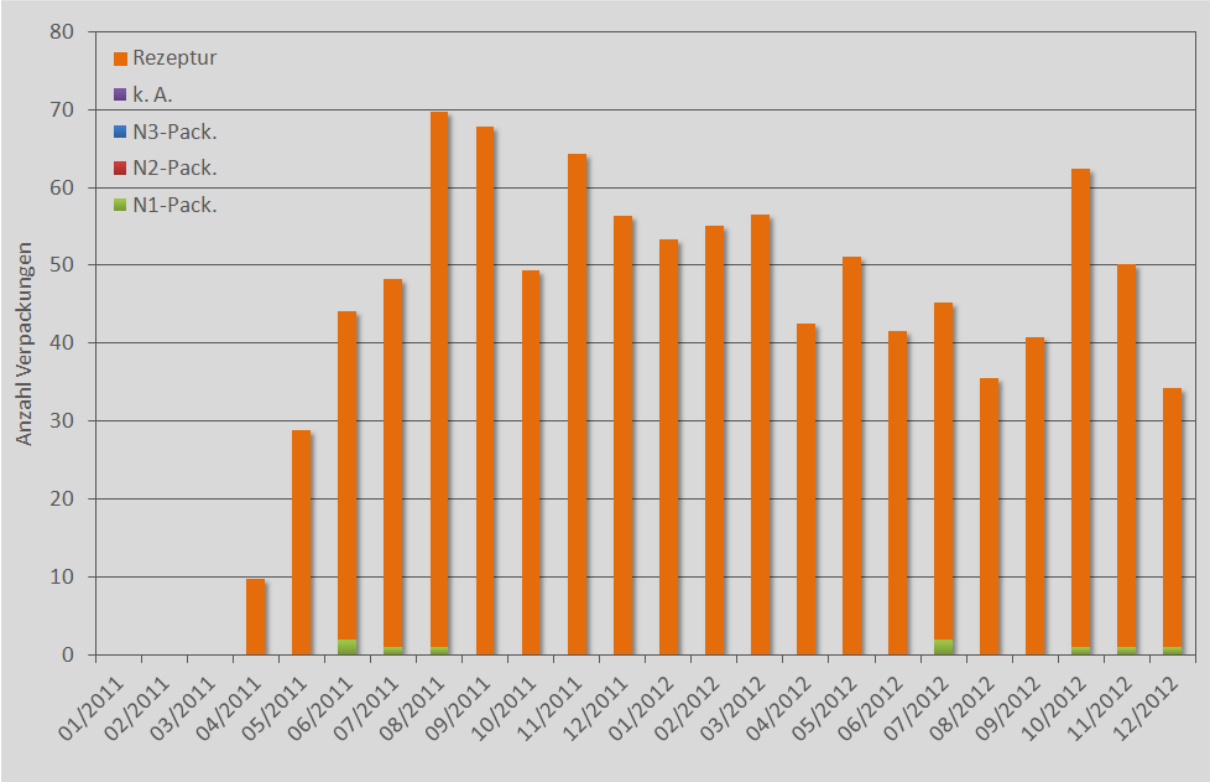

Abbildung 18: Anzahl verordneter Packungen Cabazitaxel je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012)

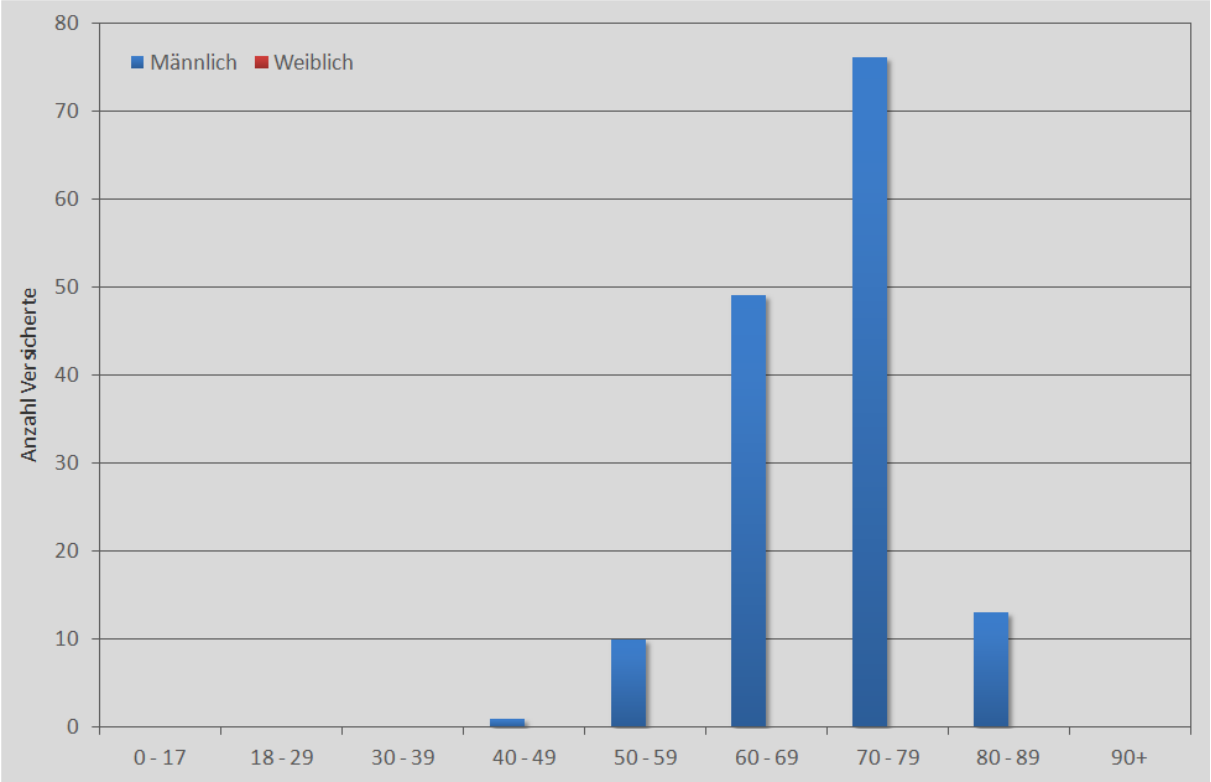

Abbildung 19: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Cabazitaxel nach Alter und Geschlecht (2012)

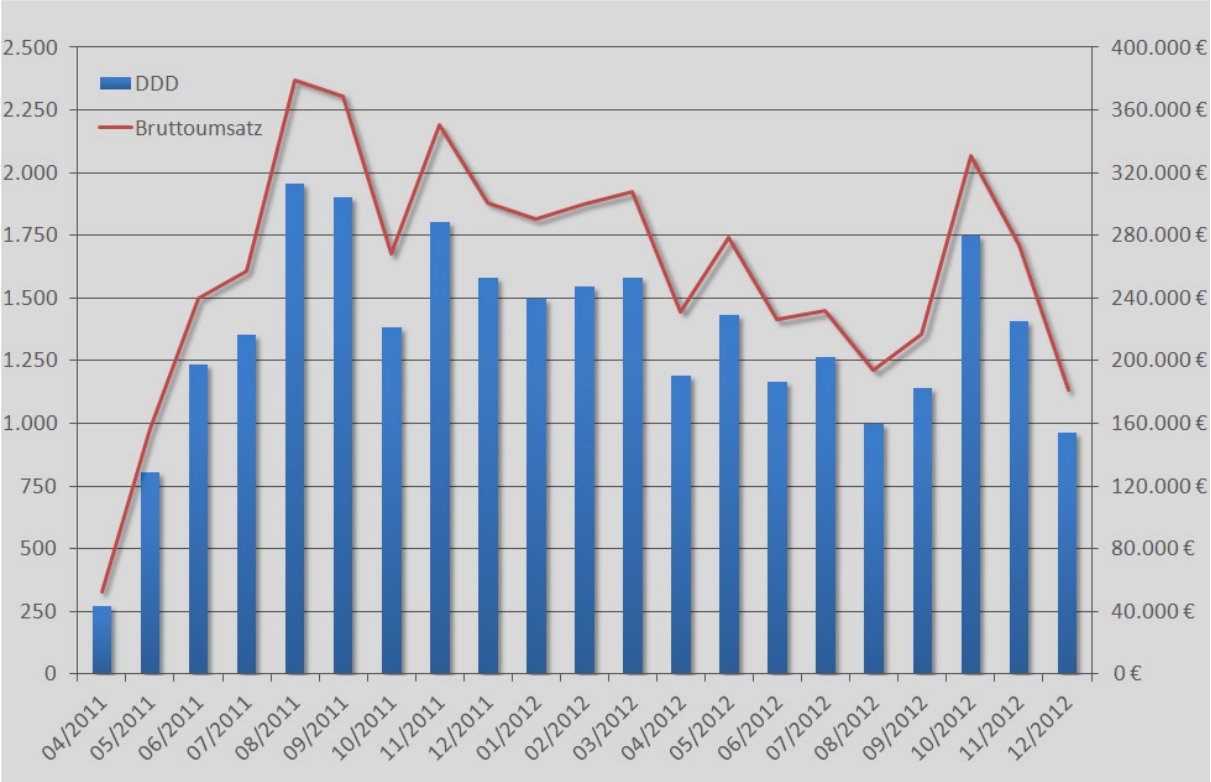

Abbildung 20: Cabazitaxel: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012)

4.7 Collagenase (aus Clostridium histolyticum)

Handelsname: Xiapex®	**Hersteller:** Pfizer
Indikation: Morbus Dupuytren	**Markteinführung:** Mai 2011
ATC-Code: M09AB02	**DDD:** 0,9 mg
Darreichungsform: Injektionslösung	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 158

Bewertung

Als erste injizierbare Therapieoption enthält Xiapex® mikrobielle Collagenase aus Clostridium histolyticum. Dabei sind Collagenasen Enzyme, die unter physiologischen Bedingungen Collagen hydrolysieren und dadurch abbauen können. Im Februar 2011 erteilte die Europäische Arzneimittelagentur für Xiapex® die Zulassung zur Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur bei Patienten mit einem tastbaren Strang. Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine gutartige Fibromatose der Handinnenfläche mit krankhafter Collagenbildung. Zwar konnte in den Studien ein klinisch relevanter Nutzen im Vergleich zu Placebo aufgezeigt werden, allerdings fehlen Langzeitdaten vor allem im Hinblick auf die Rückfallrate, mögliche Komplikationen und die (bestehende) Funktionsfähigkeit der Hand. So wurde unter der Therapie von schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen wie Sehnenruptur, Tendinitis sowie einem komplexen regionalen Schmerzsyndrom berichtet. Sollte ein operatives Verfahren aufgrund von Begleitmedikation und bzw. oder Komorbidität nicht in Frage kommen, könnte die Injektion eine Therapiealternative darstellen. Jedoch fehlen auch hier wieder direkte Vergleiche mit operativen Verfahren oder perkutaner Durchtrennung mittels Nadelfasziotomie.

Nach der frühen Nutzenbewertung des G-BA gilt ein **Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als **nicht belegt**. Im Mai 2012 wurde die mikrobielle Collagenase vom Markt genommen.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
⚪		🔴	schwerwiegende Nebenwirkungen, Langzeitdaten fehlen	⚪	Kostenanalyse nicht möglich aufgrund Einstellung des Vertriebs in Deutschland
⚪		⚪		⚪	
🟢	erste medikamentöse 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
A	Mittel der Reserve

Versorgungsanalyse

Die mikrobielle Collagenase (Xiapex®) hatte sicherlich nicht den Markterfolg, den sich der Hersteller wünschte: Im Mai 2012 stellte der pharmazeutische Hersteller Pfizer den Vertrieb in Deutschland ein. In den Monaten zuvor wurden noch die meisten Packungen verschrieben (Abbildung 21), überwiegend an männliche Versicherte (Abbildung 22), so lag der Umsatz in drei Monaten des Jahres 2012 zwischen 10.000 und 15.000 Euro (Abbildung 23).

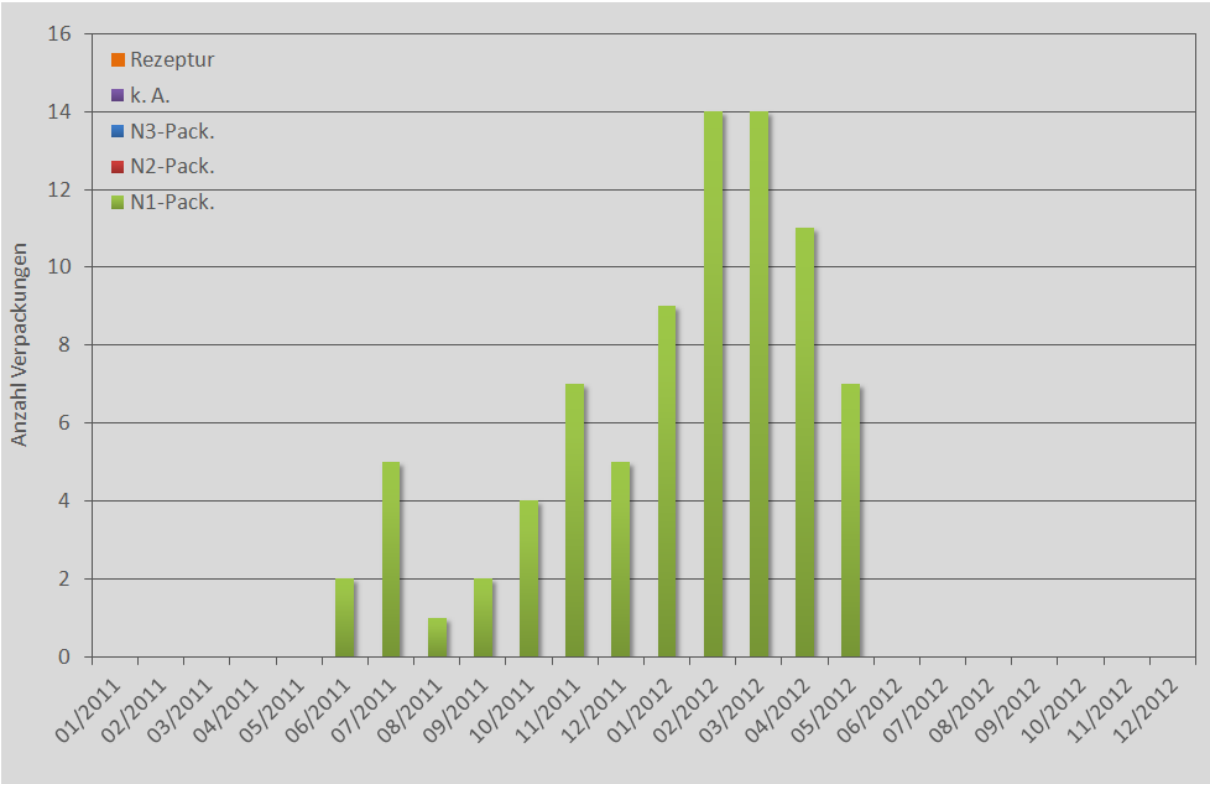

Abbildung 21: Anzahl verordneter Packungen Collagenase je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012)

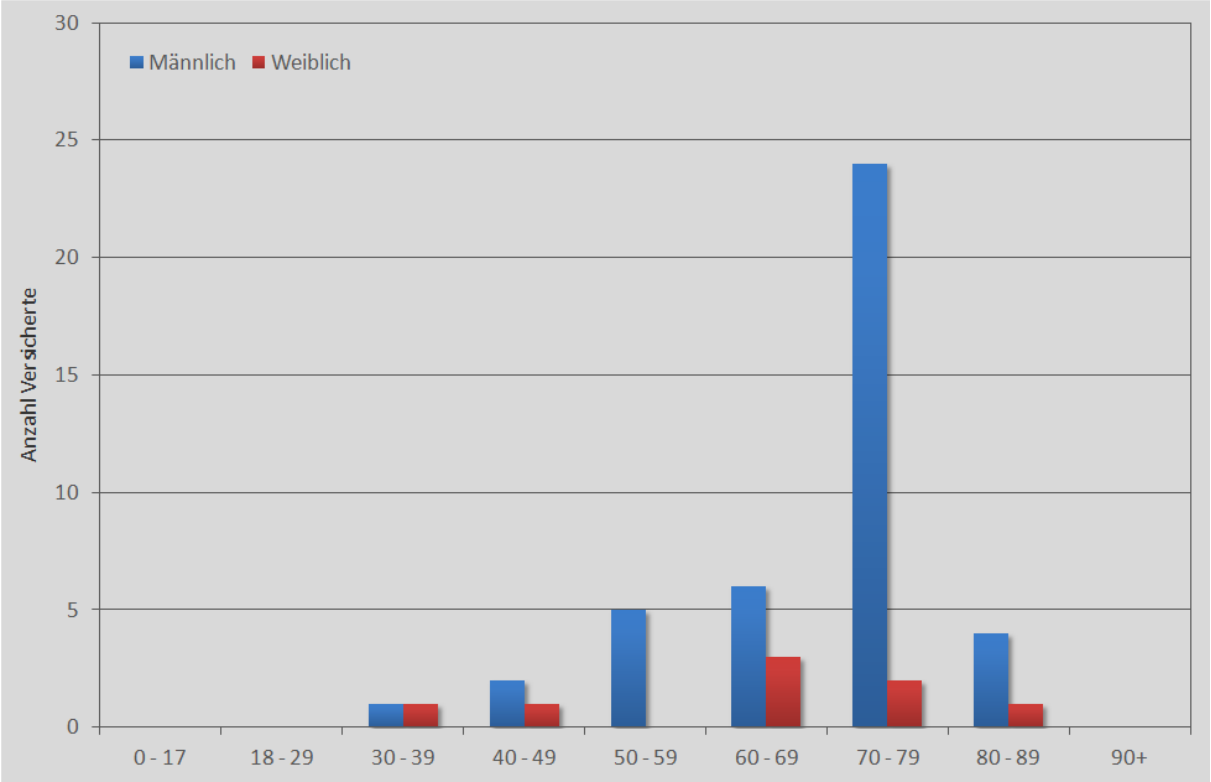

Abbildung 22: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Collagenase nach Alter und Geschlecht (2012)

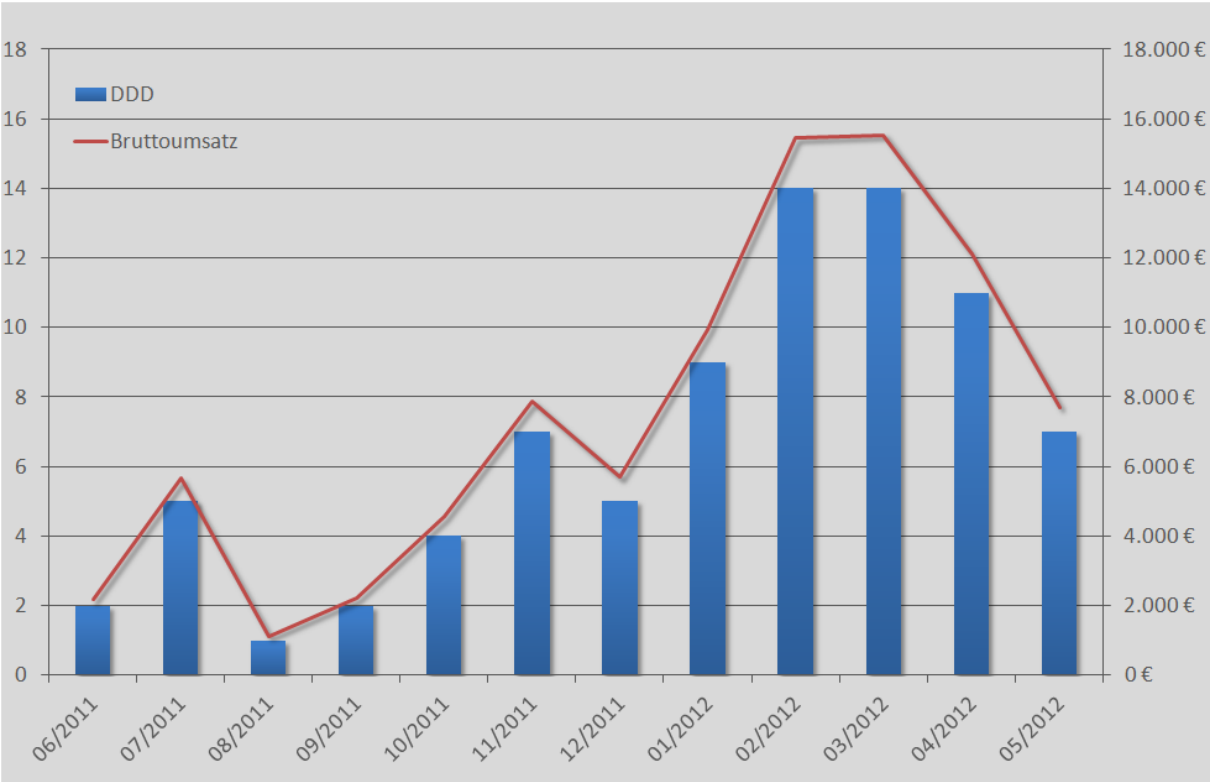

Abbildung 23: Collagenase: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012)

4.8 Dexamfetamin

Handelsname: Attentin®	**Hersteller:** Medice
Indikation: ADHS	**Markteinführung:** Dezember 2011
ATC-Code: N06BA02	**DDD:** 15 mg
Darreichungsform: Tablette (Betäubungsmittel)	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 161

Bewertung

Dexamfetamin ist das wirksame Enantiomer des Amphetamins. Das Betäubungsmittel findet seine Anwendung in der Behandlung der therapierefraktären Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (kurz: ADHS) bei Kindern und Jugendlichen ab sechs Jahren. Dexamfetamin stellt in der ADHS-Behandlung nach Methylphenidat und Atomoxetin eher ein Mittel der dritten Wahl dar und birgt zahlreiche Nebenwirkungen. Zum einen kann es durch seine anorektische Wirkung zu Appetitverlust und Gewichtsabnahme kommen, zum anderen werden durch den Wirkstoff Herz-Kreislauf-Parameter wie Bluthochdruck und Herzfrequenz beeinflusst. Unter der Therapie können außerdem psychische Erkrankungen zum ersten Mal ausgelöst beziehungsweise vorhandene verstärkt werden. Bei Komedikation muss – im Gegensatz zu Methylphenidat – auf mögliche Wechselwirkungen aufgrund der Verstoffwechselung über das CYP2D6-Enzym geachtet werden. Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung wurden bislang nicht untersucht, zu beachten ist allerdings das hohe Abhängigkeitspotenzial von Amphetaminen. Eine Langzeitanwendung sollte aus diesem Grund vermieden und behandlungsfreie Zeitabschnitte eingeplant werden. Nach längerer Einnahme ist eine ausschleichende Therapie notwendig, da ein abruptes Absetzen zu starker Müdigkeit und zu Depressionen führen kann. Da es sich bislang um eine unretardierte Arzneiform handelt, kann eine Mehrfachgabe notwendig sein, was bei Adhärenzproblemen zu einer ungenügenden Therapie führen kann. Generell weist Dexamfetamin keine Vorteile gegenüber den bereits etablierten Substanzen auf.

Bei Dexamfetamin handelt es sich um keinen neuen Wirkstoff, aus diesem Grund fand keine Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss statt.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
●	weitere Therapieoption	●	hohes Abhängigkeitspotenzial	●	teurer als Methylphenidat (Arzneimittel der 1. Wahl)
○		○		○	
○		○		○	

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	Umstrittenes Therapieprinzip

Versorgungsanalyse

Beim ADHS-Arzneimittel Dexamfetamin (Attentin®) stiegen die Verordnungszahlen nach der Markteinführung relativ konstant an, blieben aber auf niedrigem Niveau (Abbildung 24). Es wurde überwiegend die größere N2-Packung (50 Tabletten) und nur zu einem viel kleineren Teil die N1-Packung (20 Tabletten) verschrieben. Die Umsatzzahlen erreichten auch im stärksten Monat Dezember 2012 noch nicht ganz die 10.000-Euro-Schwelle (Abbildung 26). Attentin® ist für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren zugelassen, im Mittel sind die Versicherten mit Verordnung 14 Jahre alt (2012), aber auch einige Erwachsene bis zur Altersgruppe 50 bis 59 Jahre erhielten dieses Arzneimittel (Abbildung 25). Mit 75 % waren im Beobachtungszeitraum drei Viertel der Anwender männlich.

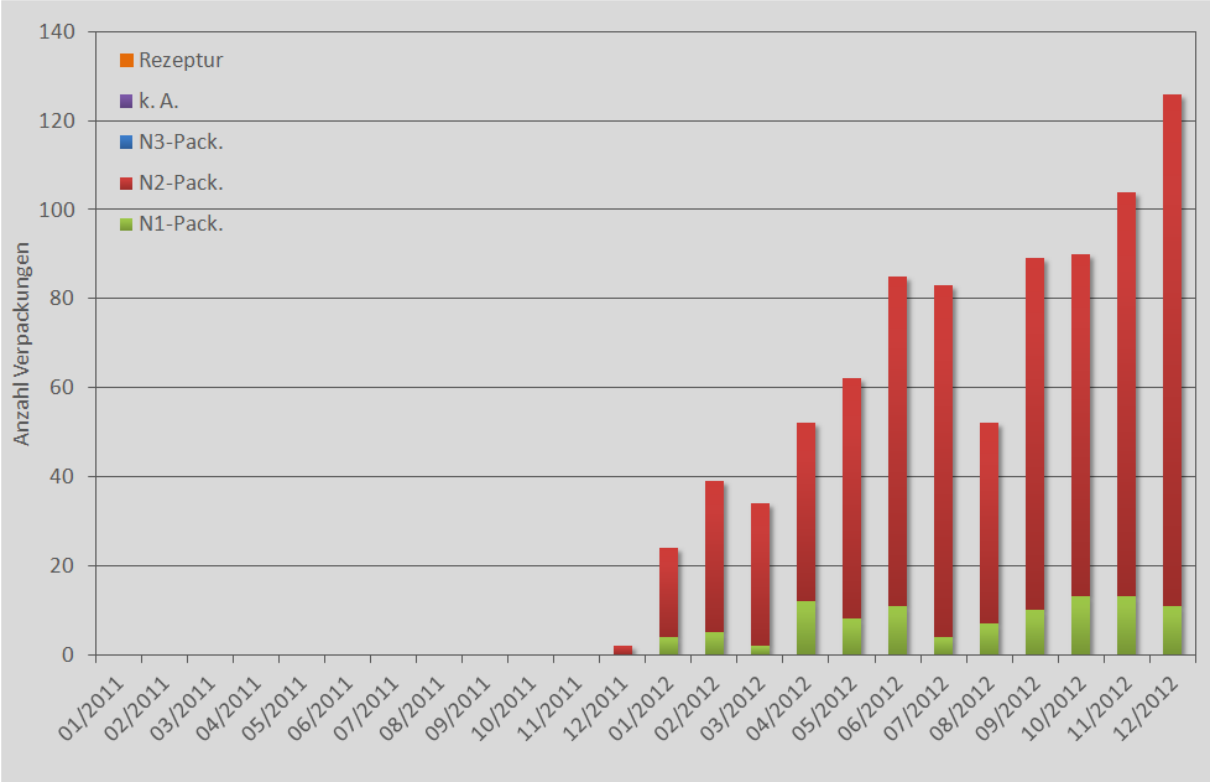

Abbildung 24: Anzahl verordneter Packungen Dexamfetamin je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012)

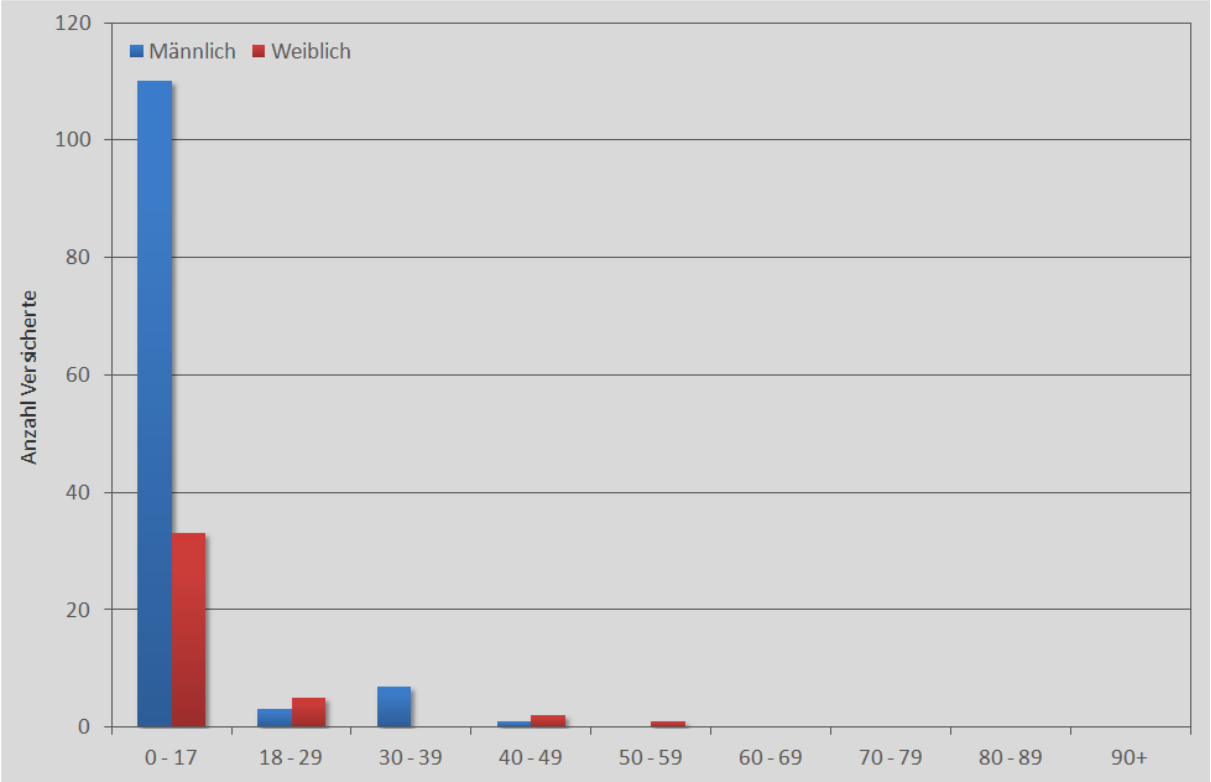

Abbildung 25: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Dexamfetamin nach Alter und Geschlecht (2012)

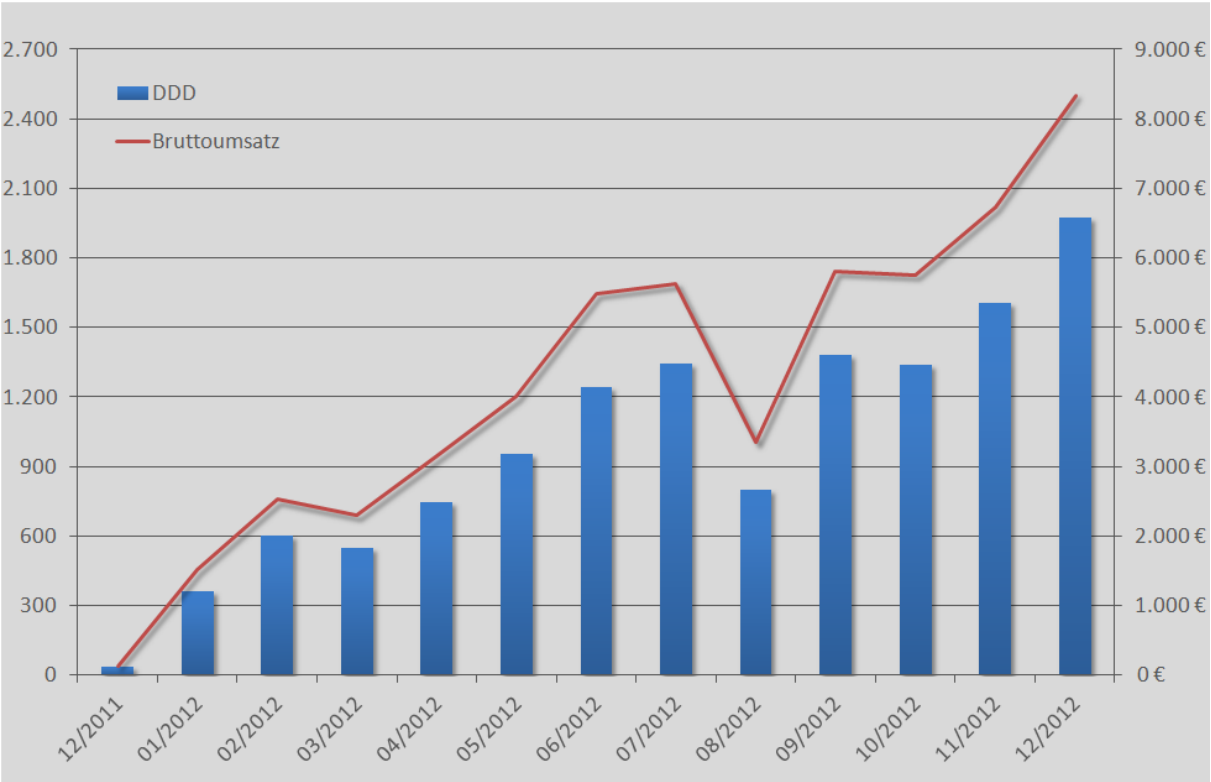

Abbildung 26: Dexamfetamin: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012)

4.9 Eribulin

Handelsname: Halaven®	**Hersteller:** Eisai
Indikation: Brustkrebs (metastasiert)	**Markteinführung:** Mai 2011
ATC-Code: L01XX41	**DDD:** 0,21 mg
Darreichungsform: Injektionslösung	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 164

Bewertung

Das antineoplastische Arzneimittel Eribulin wurde als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zugelassen. Im Vergleich zu einer Therapie nach Wahl des Arztes führte die Behandlung mit Eribulin bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens um 2,5 Monate. So könnte der neue Wirkstoff eine Behandlungsoption für die Frauen sein, die bislang als austherapiert galten. Allerdings relativiert sich der Vorteil in Anbetracht der höheren Toxizität. Auch wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben. Ebenso wenig wurde die Abhängigkeit der Wirksamkeit vom Rezeptorstatus untersucht.

Der G-BA wählte für die Bewertung von Eribulin als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Monotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, oder eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung für infrage kommende Patientinnen. Für die erste Patientinnengruppe lautete das Gesamturteil: **„Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen“**. Bei Patientinnen, die noch mit Anthrazyklinen oder Taxanen behandelt werden können, wurden hingegen keine positiven Effekte gefunden. Hier gibt es einen Anhaltspunkt für einen, im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, **geringeren Nutzen**.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
○		○		●	überwiegend teurer als zweckmäßige Vergleichstherapie
●	mögliche Therapieoption für bislang „austherapierte“ Patienten	●	Verbesserung harter Endpunkte wie Verlängerung des Gesamtüberlebens, jedoch höhere Toxizität	○	
○		○		○	

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 Verordnungszahlen des Brustkrebs-Arzneimittels Eribulin (Halaven®) erreichte ein halbes Jahr nach seiner Markteinführung etwa ein Niveau von 150 bis 200 Packungen (Abbildung 27). Die ausschließlich weiblichen Versicherten mit Verordnung waren im Mittel 59 Jahre alt (Abbildung 28). Im Februar 2012 wurde erstmals die Umsatzschwelle von 100.000 Euro/Monat erreicht (Abbildung 29).

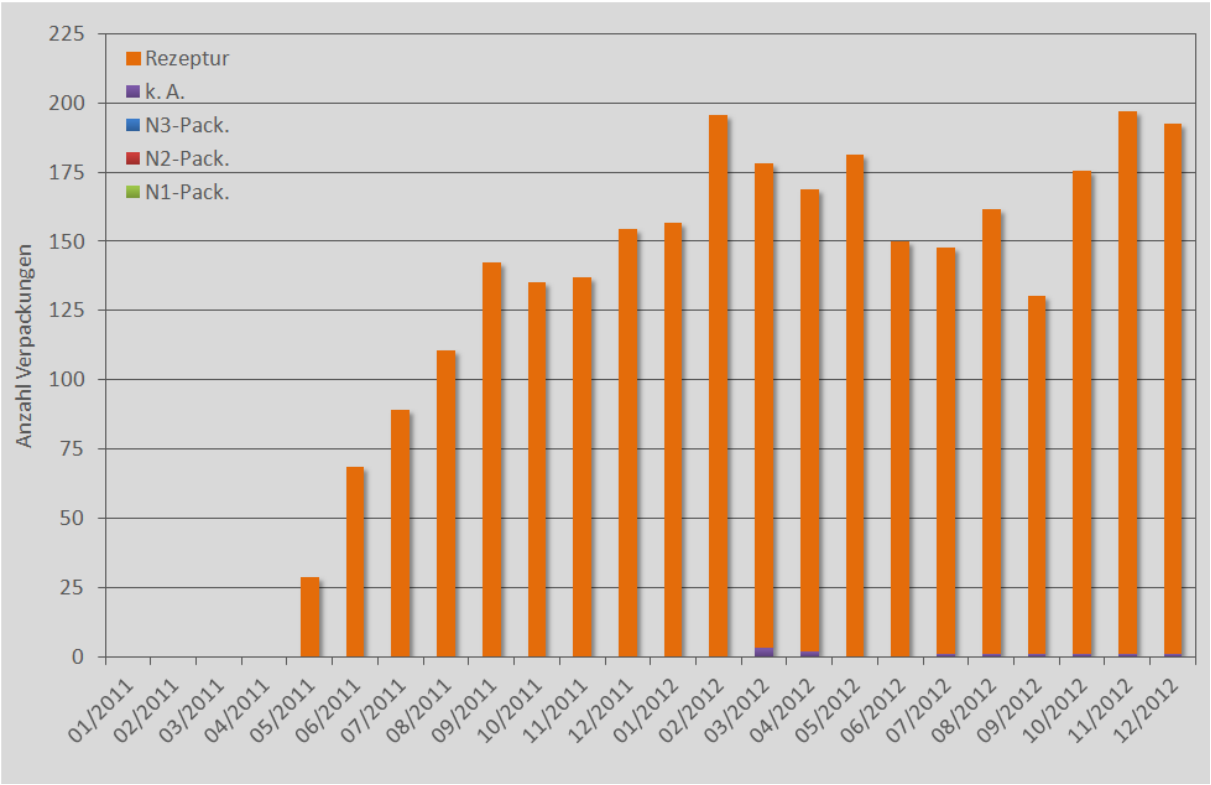

Abbildung 27: Anzahl verordneter Packungen Eribulin je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012)

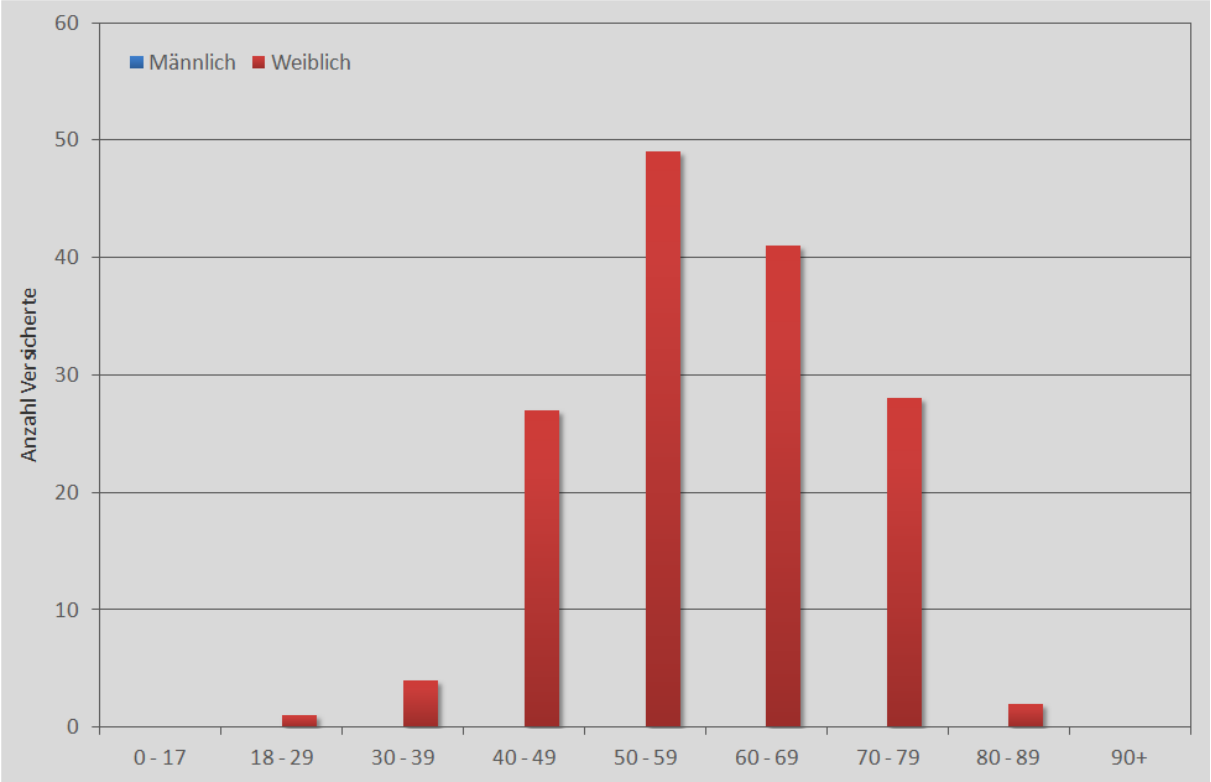

Abbildung 28: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Eribulin nach Alter und Geschlecht (2012)

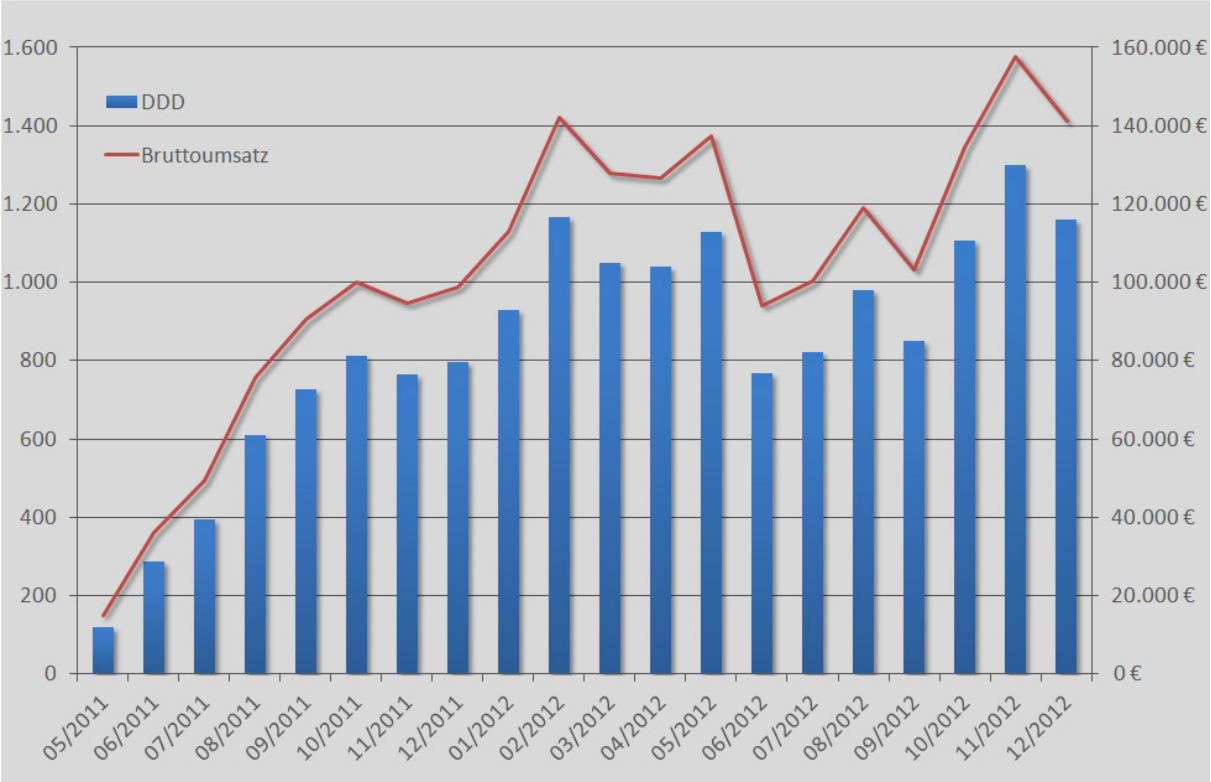

Abbildung 29: Eribulin: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012)

4.10 Fampridin

Handelsname: Fampyra®	**Hersteller:** Biogen Idec
Indikation: Multiple Sklerose (Gehstörungen)	**Markteinführung:** September 2011
ATC-Code: N07XX07	**DDD:** 20 mg
Darreichungsform: Retardtablette	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 167

Bewertung

Der Kaliumkanalblocker Fampridin ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten, die unter Multipler Sklerose (MS) mit Gehbehinderung leiden (EDS 4-7). Sowohl Fampridin als auch das Derivat Amifampridin werden seit den 1990er Jahren als individuelle Rezepturen bei neuromuskulären Erkrankungen ohne Zulassung eingesetzt. In klinischen Studien konnte bei einigen Patientinnen und Patienten eine Verbesserung der Gehgeschwindigkeit dokumentiert werden. Da dieser Effekt allerdings nur über eine kurze Gehstrecke von 7,6 Metern gemessen wurde, kann bislang keine Aussage darüber getroffen werden, ob diese Wirkung ebenso über eine längere Strecke anhält. Auch über Aussagen zur Gehqualität liegen keine validen Daten vor. Mangels geeigneter Studien ist unklar, welche Vor- und Nachteile eine Therapie mit Fampridin im Vergleich zu Krankengymnastik bei gleichzeitiger optimierter Behandlung mit Standardmedikamenten hat.

Die Zulassung für Fampridin wurde unter der Voraussetzung erteilt, dass die Anwendung zunächst auf zwei Wochen beschränkt bleibt und die Therapie nur bei einem erzielten Erfolg fortgeführt werden darf.

Der Gemeinsame Bundesausschuss sah den **Zusatznutzen** im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie **als nicht belegt**, da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden waren.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
⚪		🔴	(Langzeit-)Nutzen im Verhältnis zur Physiotherapie unklar	⚪	
⚪		⚪		🟡	vergleichbar mit der Versorgungsobergrenze für Krankengymnastik
🟢	Solist als Fertigarzneimittel für dieses Indikationsgebiet	⚪		⚪	

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/D	Umstrittenes Therapieprinzip

Versorgungsanalyse

Beim MS-Arzneimittel Fampridin (Fampyra®) handelte es sich um das verordnungsstärkste der neuen Arzneimittel des Jahres 2011. Zu Beginn des Jahres 2012 wurden bereits über 1.000 Packungen je Monat verordnet (Abbildung 30). Bei 26.712 TK-Versicherten, die über ambulante Diagnosedaten als MS-Kranke identifiziert wurden, erhielt im Jahr 2012 mit 2.473 Versicherten fast jeder Zehnte mindestens eine Verordnung für Fampridin. Dies ist eine beachtliche Zahl, da es lediglich für MS-Patienten mit Gehbehinderung zur Verbesserung der Gehfähigkeit zugelassen ist, ein Problem, dass bei vielen jüngeren MS-Patienten mit erst geringer Krankheitsdauer noch nicht auftritt. Entsprechend ist das Durchschnittsalter der Versicherten mit einer solchen Verordnung im Jahr 2012 mit 52 Jahren auch höher als etwa beim MS-Mittel Fingolimod (Gilenya®) (Durchschnittsalter: 40 Jahre), aber ähnlich hoch wie bei Nabiximols (Sativex®), dem Cannabis-Fertigarzneimittel. Dieses ist zur Behandlung von MS-Spastiken zugelassen und das Durchschnittsalter der Versicherten mit Verordnung beträgt 51 Jahre (Abbildung 31). Die mit Fampridin behandelten Patienten sind wie alle MS-Patienten mehrheitlich weiblich. Die Umsatzzahlen lagen bereits kurz nach Markteinführung bei über 100.000 Euro und rangierten nach einem halben Jahr bereits bei über 500.000 Euro (Abbildung 32).

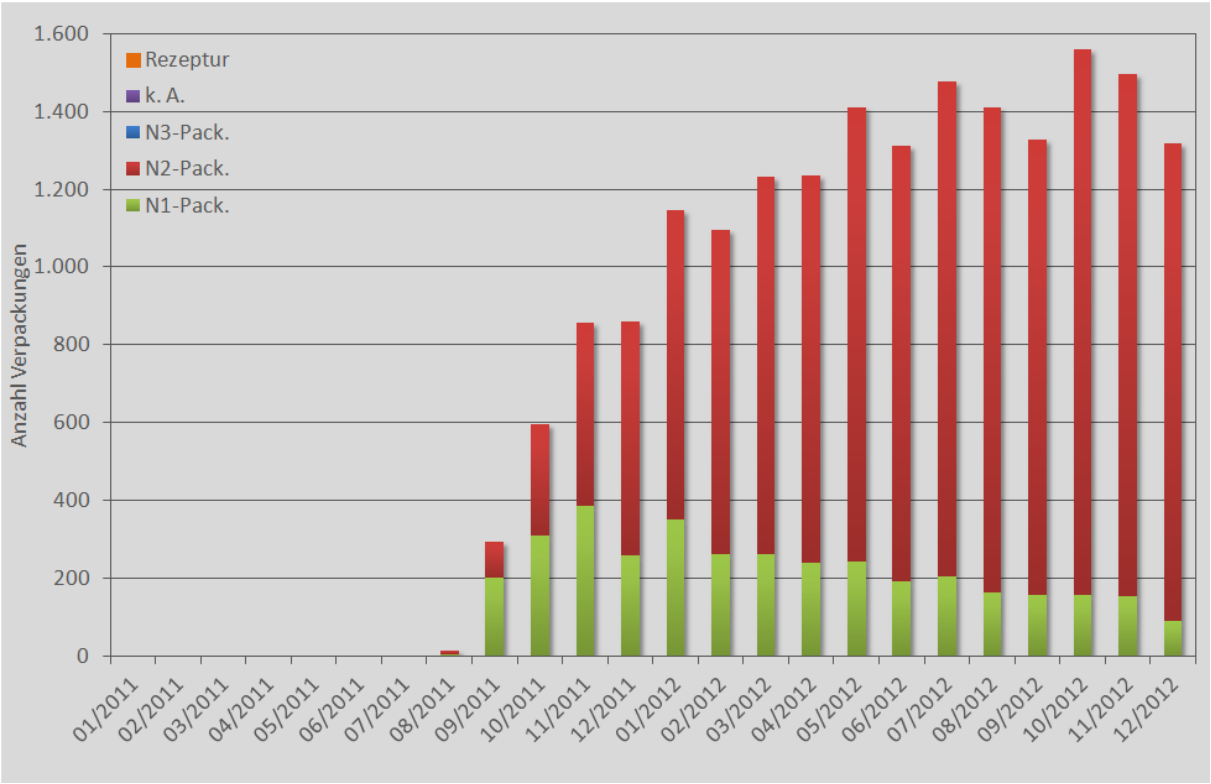

Abbildung 30: Anzahl verordneter Packungen Fampridin je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012)

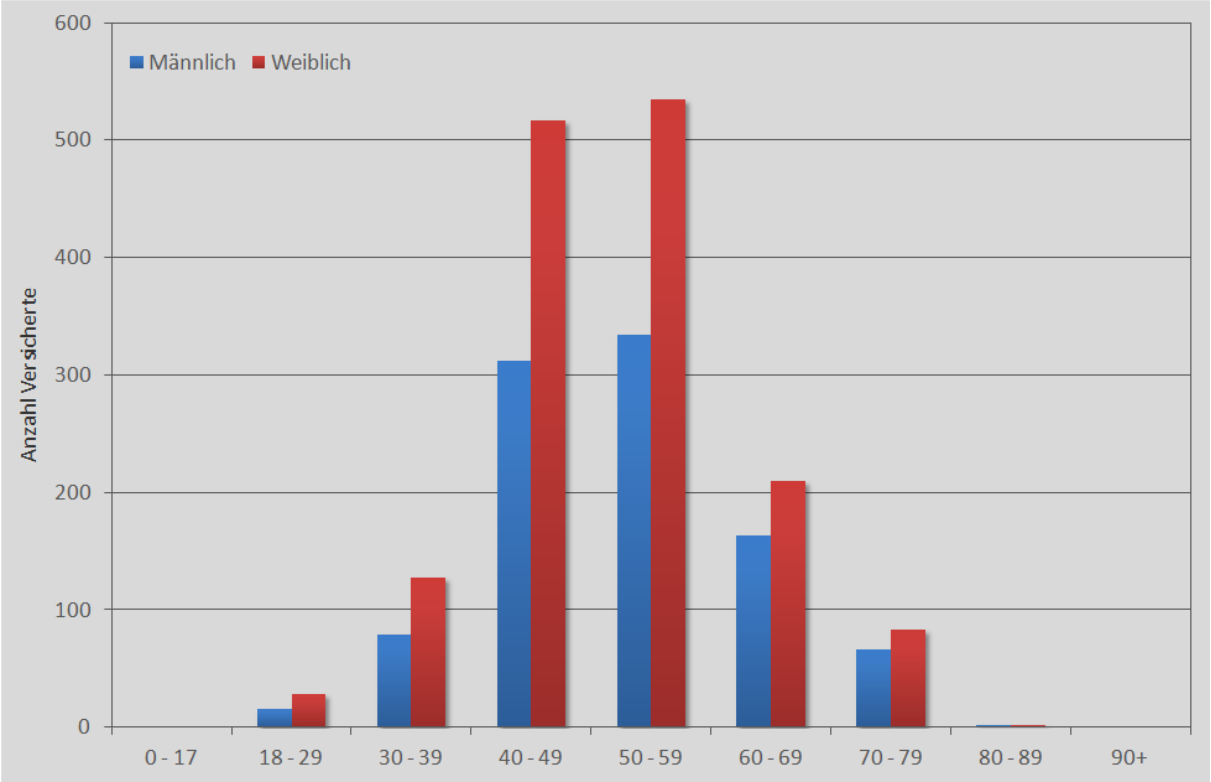

Abbildung 31: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Fampridin nach Alter und Geschlecht (2012)

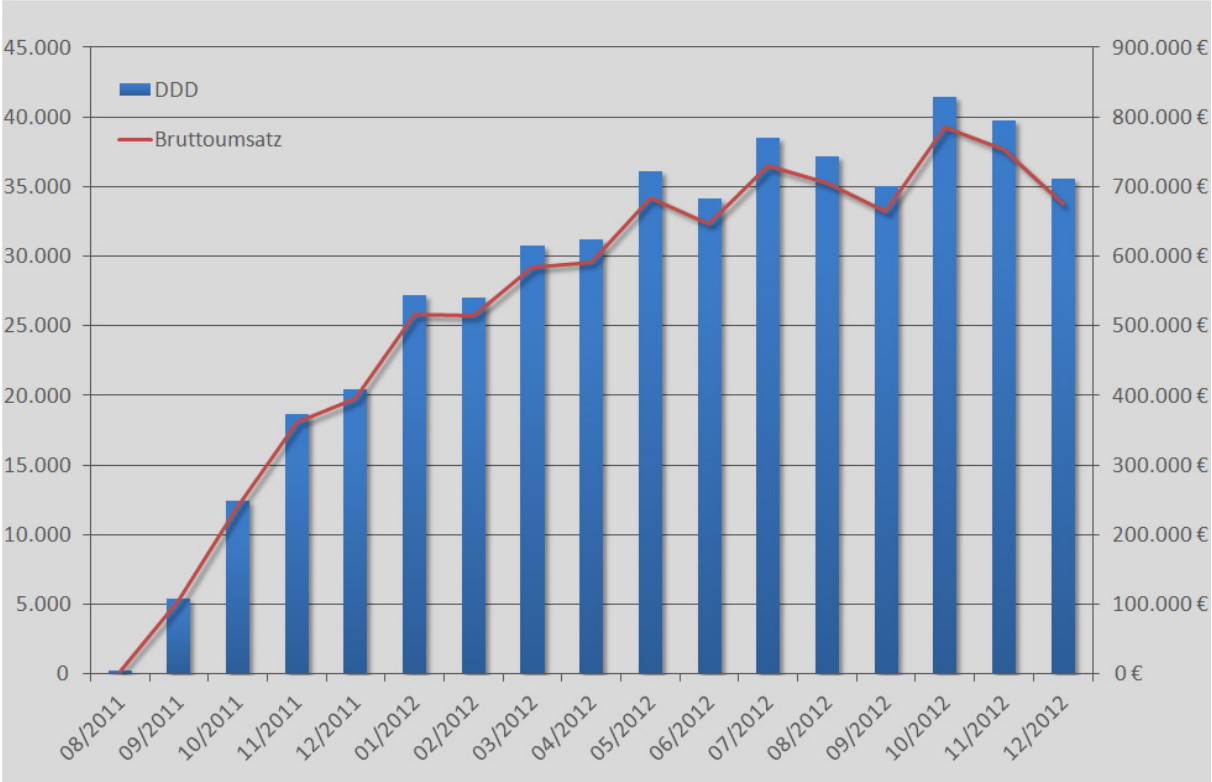

Abbildung 32: Fampridin: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012)

4.11 Fingolimod

Handelsname: Gilenya®	**Hersteller:** Novartis
Indikation: Multiple Sklerose	**Markteinführung:** April 2011
ATC-Code: L04AA27	**DDD:** 0,5 mg
Darreichungsform: Hartkapsel	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 171

Bewertung

Seit März 2011 ist Fingolimod, ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator, als erste „Kapsel gegen MS“ für Patientinnen und Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose zugelassen, bei denen die Standardbehandlung mit Interferon-beta nicht ausreichend wirkt oder aber bei denen die Krankheit besonders rasch und schwer verläuft. Klinisch gesehen konnte Fingolimod die Schubrate zwar besser senken als die Standardtherapie, gleichzeitig zeigten sich jedoch auch Hinweise auf erhebliche unerwünschte Wirkungen. Aufgrund seines Risikoprofils (darunter tödlich verlaufende Infektionen) ist der neue Wirkstoff allerdings nur für bestimmte Patientengruppen zugelassen. Hinsichtlich der Einnahme stellt die perorale Arzneiform einen Fortschritt für die Patienten dar, da sie die Therapieadhärenz fördern könnte.

Patientinnen und Patienten mit rasch fortschreitendem und schwerem Krankheitsverlauf leiden bei Einnahme von Fingolimod weniger unter grippeähnlichen Symptomen als unter Beta-Interferonen. In der Gesamtschau dieses Vorteils einerseits und der unsicheren Datenlage andererseits sah der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Fingolimod. Für die beiden weiteren Patientengruppen, Patienten mit hochaktiver RRMS, die bereits eine vollständige Vorbehandlung mit Interferon-beta 1a erhalten hatten, sowie RRMS-Patienten ohne eine vollständige Interferon-Vorbehandlung, fand der G-BA keine verwertbaren Daten (**Zusatznutzen nicht belegt**).

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	weitere Therapieoption, allerdings mit dem Vorteil der oralen Anwendung				
			nur bei rasch fortschreitender MS Hinweise auf bessere Verträglichkeit gegenüber Beta-Interferonen		ungefähr vergleichbar mit zweckmäßiger Vergleichstherapie

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/D	Mittel der Reserve

Versorgungsanalyse

Das MS-Arzneimittel Fingolimod (Gilenya®) hatte als erste oral verfügbare Kapsel zur MS-Behandlung bereits vor seiner Markteinführung für relativ viel Presseaufmerksamkeit gesorgt. Hinter Fampridin (ebenfalls Indikation MS) und dem Gerinnungshemmer Ticagrelor war Fingolimod der verordnungsstärkste neue Wirkstoff des Jahres 2011. Die ernüchternde frühe Nutzenbewertung (es gab nur bei der selteneren rasch fortschreitenden und hochaktiven MS einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen) und Sicherheitswarnungen wegen Störwirkungen am Herzen führten Anfang des Jahres 2012 aber zu keinen Einbrüchen der Verordnungszahlen (Abbildung 33). Im Jahr 2012 lagen die Umsatzzahlen je Monat bei der TK bei über 1,0 Mio. Euro bis hin zu über 1,7 Mio. Euro (Abbildung 35). Fingolimod wurde entsprechend der Geschlechterverteilung bei der Erkrankung MS mehrheitlich für Frauen verordnet (72% in 2012) (Abbildung 34). Die Versicherten mit mindestens einer Verordnung waren hier mit 40 Jahren im Durchschnitt 12 Jahre jünger als diejenigen, die das MS-Arzneimittel Fampridin (Fampyra®) zur Behandlung ihrer Gehbehinderung verschrieben bekommen hatten. Dies erscheint vor dem Hintergrund, dass solche Gehbehinderungen häufig erst nach längerer Krankheitsdauer auftreten, plausibel.

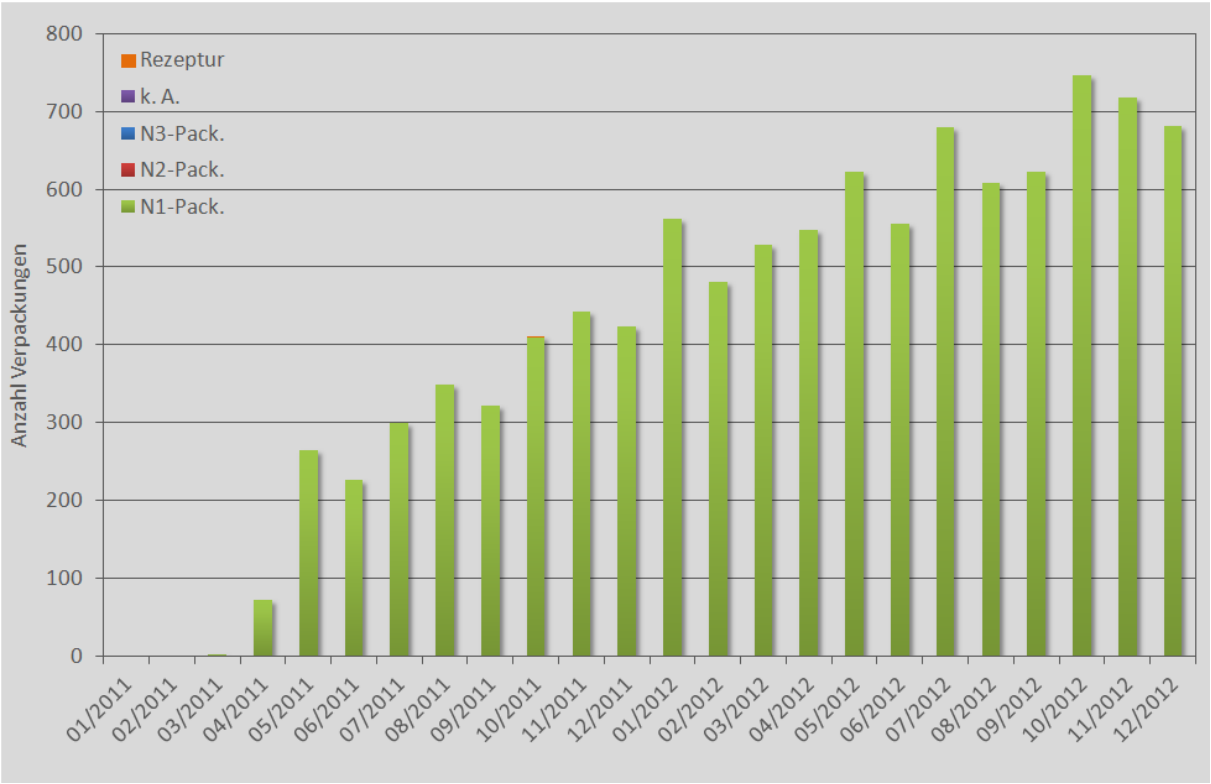

Abbildung 33: Anzahl verordneter Packungen Fingolimod je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012)

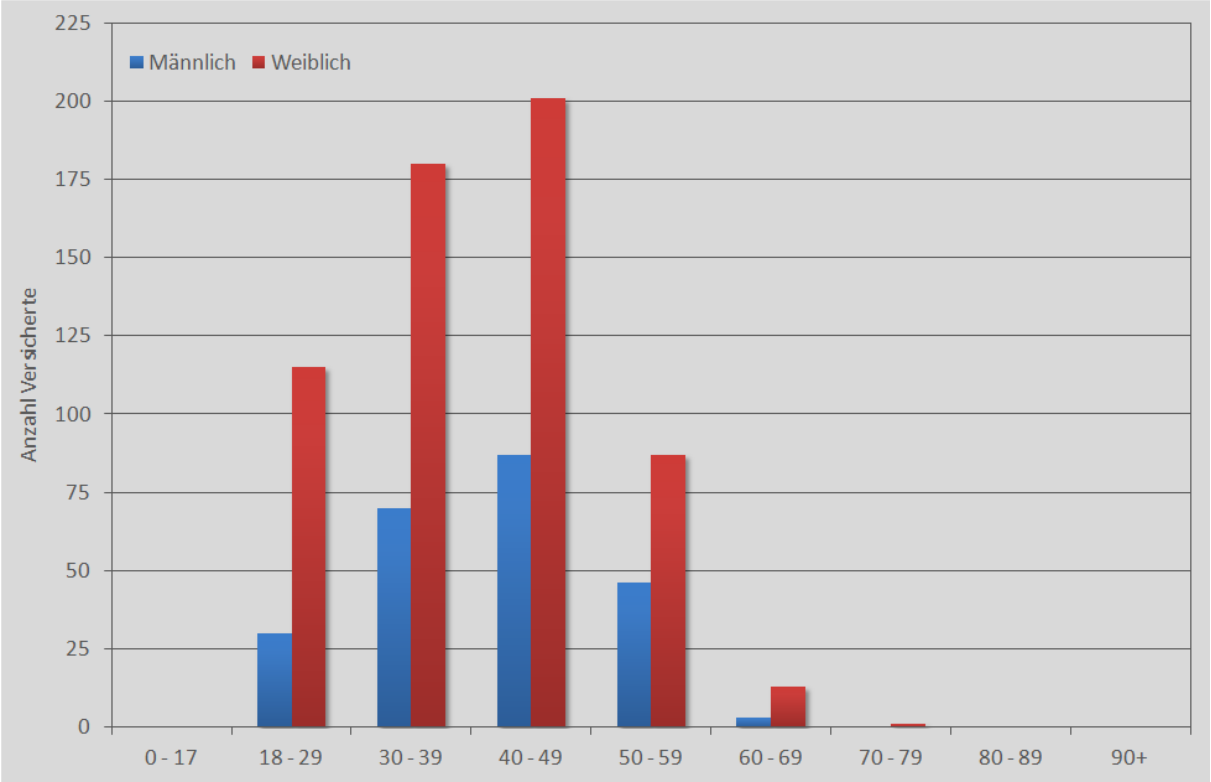

Abbildung 34: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Fingolimod nach Alter und Geschlecht (2012)

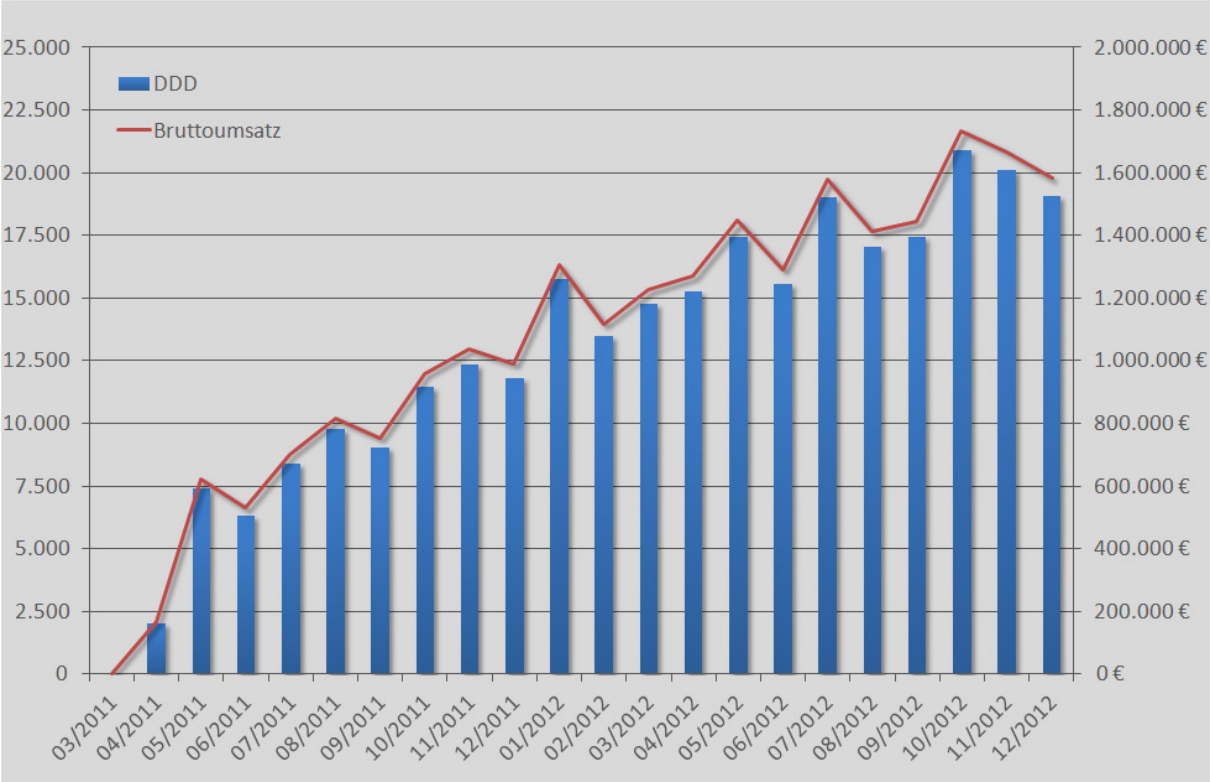

Abbildung 35: Fingolimod: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012)

4.12 Ipilimumab

Handelsname: Yervoy®	**Hersteller:** Bristol-Myers Squibb
Indikation: Fortgeschrittenes Melanom (Hautkrebs)	**Markteinführung:** August 2011
ATC-Code: L01XC11	**DDD:** 10 mg
Darreichungsform: Infusionslösung	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 174

Bewertung

Ipilimumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper und zählt zu den mit gentechnischen Methoden hergestellten Arzneimitteln („Biologicals“). Die Zulassung erfolgte zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen. In den letzten Jahren etablieren sich immer mehr Therapien mit monoklonalen Antikörpern, die in die Regulation des Immunsystems eingreifen. Das hat zur Folge, dass schwerwiegende und lebensbedrohliche, immunvermittelte unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten können – auch noch Monate nach der letzten Dosis. Bei Ipilimumab überwiegt der Nutzen wohl dennoch die Risiken: Einige Patienten mit vormals nicht heilbarem malignem Melanom wird neuesten Daten zufolge erstmals die Perspektive eines Langzeitüberlebens geboten. Eine Verlängerung des Überlebens ist für keine der zuvor verfügbaren Therapien belegt. Die Einschränkung dieser Studie ist allerdings, dass es sich lediglich um eine gepoolte Analyse von mehreren RCT-Daten handelt, einhergehend mit einer im Vergleich zu Daten einer einzigen großen Studie geringeren Aussagekraft.

Aufgrund der Verlängerung der Überlebenszeit von im Median 3,51 Monaten stufte der G-BA den **Hinweis für einen Zusatznutzen** von Ipilimumab als **beträchtlich** ein.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
🔴	weitere Therapieoption neben Vemurafenib (Markteinführung 2012)	⚪		⚪	
⚪		🟡	Verlängerung des Überlebens, allerdings sehr schwere UAW	⚪	
⚪		⚪		🟢	günstiger als Vemurafenib

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	Umstrittenes Therapieprinzip

Versorgungsanalyse

Der monoklonale Antikörper Ipilimumab findet sich in den Routinedaten als Rezeptur abgerechnet. Die Verordnungszahlen blieben im Beobachtungszeitraum nach Markteinführung auf niedrigem Niveau, nur in zwei Monaten des Jahres 2012 wurden für Versicherte der TK mehr als 30 Packungen verordnet (Abbildung 36). Die meisten Patienten waren zwischen 50 und 80 Jahren alt, wobei die weiblichen Versicherten mit Verordnung eher jünger, die männlichen eher älter waren (Abbildung 37). Trotz niedriger Verordnungszahlen schwankten die Umsätze aufgrund des hohen Arzneimittelverkaufspreises im Jahr 2012 in der TKgrob zwischen 300.000 und 600.000 Euro je Monat (Abbildung 38).

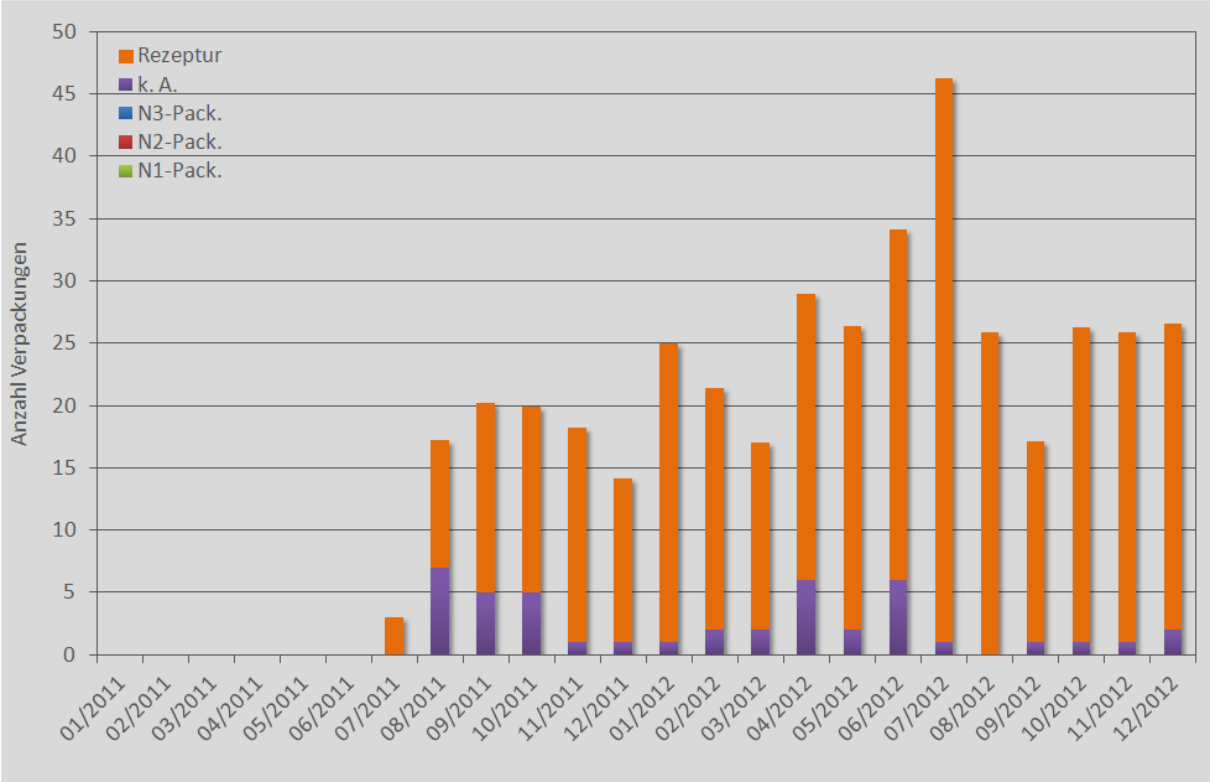

Abbildung 36: Anzahl verordneter Packungen Ipilimumab je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012)

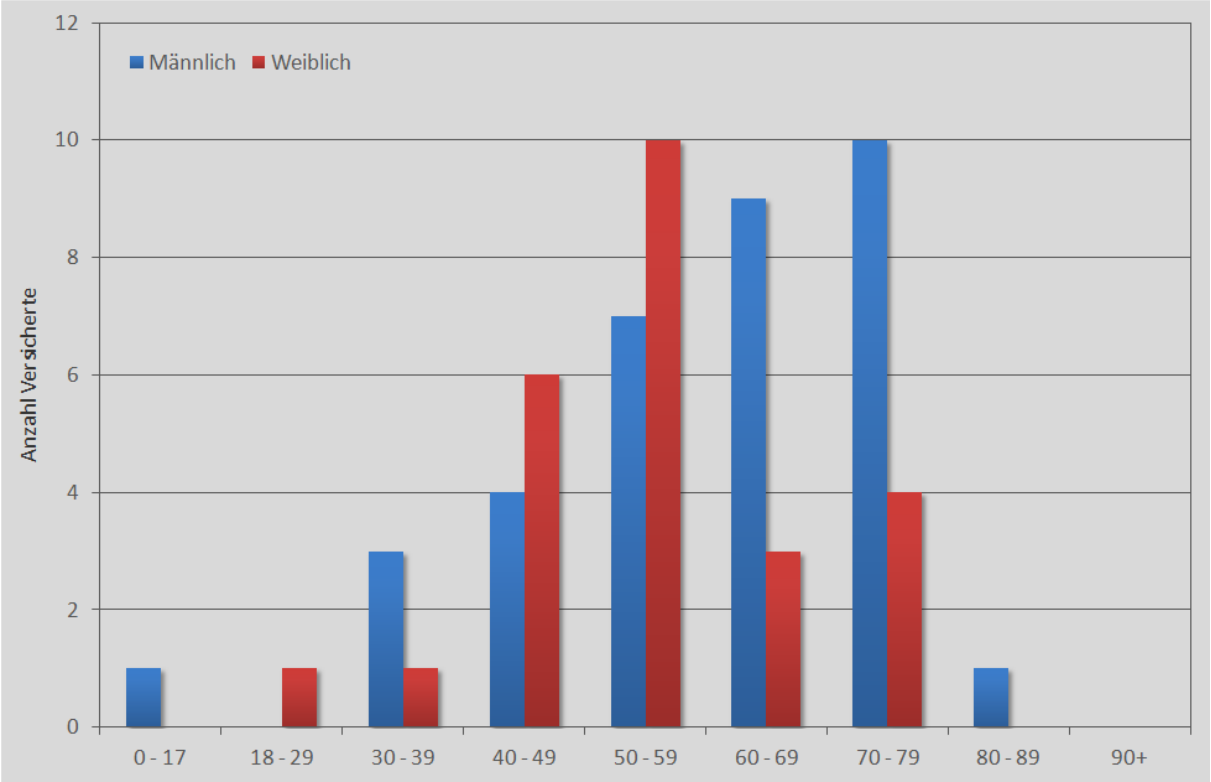

Abbildung 37: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Ipilimumab nach Alter und Geschlecht (2012)

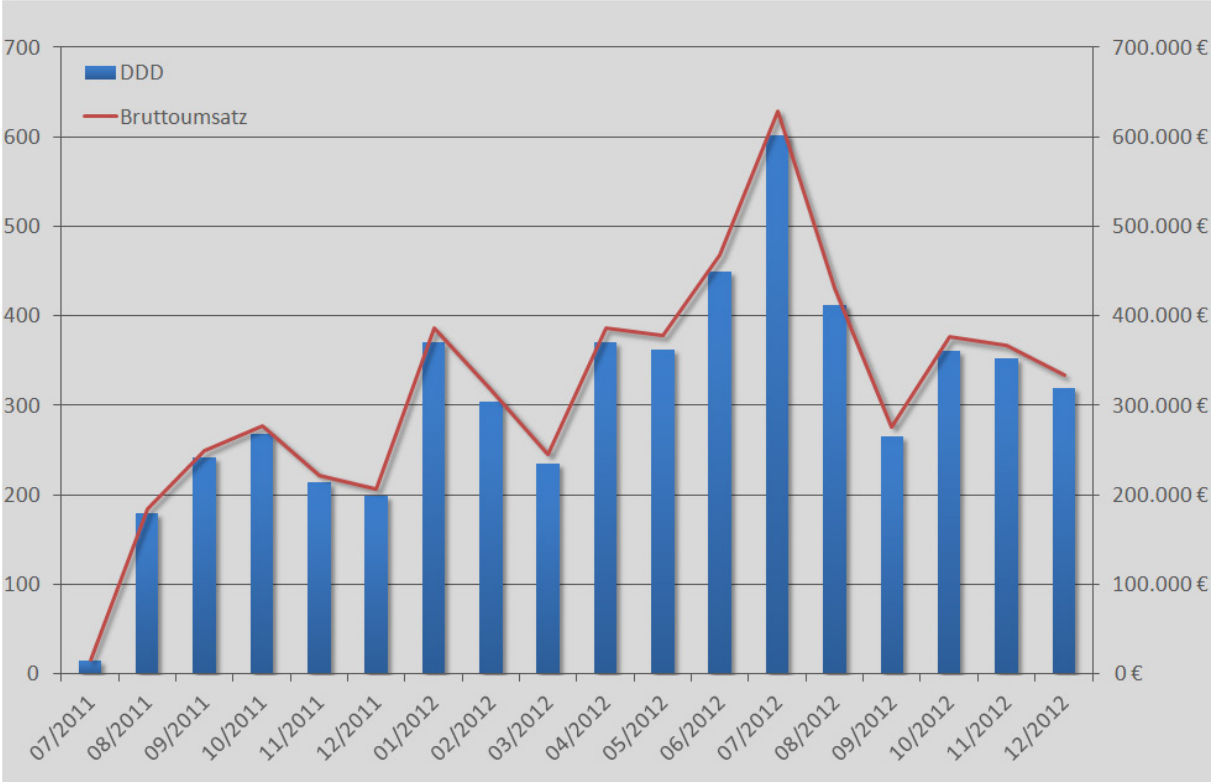

Abbildung 38: Ipilimumab: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012)

4.13 Linagliptin

Handelsname: Trajenta®	**Hersteller:** Boehringer Ingelheim
Indikation: Diabetes Typ 2	**Zulassung:** Oktober 2011 (kein Vertrieb)
ATC-Code: A10BH05	**DDD:** 5 mg (nach WHO)
Darreichungsform: Filmtablette	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 177

Bewertung

Linagliptin ist ein Wirkstoffvertreter der DPP4-Inhibitoren, die bereits seit ein paar Jahren die Behandlungsstrategien des Diabetes mellitus Typ 2 erweitern. Linagliptin war das erste Arzneimittel, das nach § 35a Absatz 5b SGB V[1] einer erneuten Nutzenbewertung unterzogen wurde, wieder mit negativem Ausgang. Die neue Nutzenbewertung erfolgte im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen allein (Vergleichstherapie bei Monotherapie), Sulfonylharnstoffen + Metformin (bei Zweier-Kombinationstherapie) und Metformin + Humaninsulin (bei Dreier-Kombinationstherapie). Der Gemeinsame Bundesausschuss konstatierte abermals bei allen drei Vergleichen den **Zusatznutzen als nicht belegt**. Die vorliegenden Studien zum neuen Wirkstoff weisen teilweise gravierende methodische Mängel auf (unterschiedliche Therapiestrategien innerhalb der Studie, nicht leitlinienkonforme Ein- und Ausschlusskriterien, Studien besitzen ein Nicht-Unterlegenheitsdesign für den Nachweis eines Zusatznutzens), auch fehlen patientenrelevante primäre Endpunkte wie beispielsweise die Vermeidung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen. Der verwendete HBA_{1c}-Wert gilt zudem als in seiner Aussagekraft umstrittener Surrogatparameter.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
🔴	einer von mehreren DPP4-Inhibitoren (derzeit keine Markteinführung)	🔴	keine therapeutische Überlegenheit hinsichtlich mikro- und makrovaskulärer Endpunkte im Vergleich zu Mitteln der ersten und zweiten Wahl	⚪	Kostenberechnung nicht möglich (keine Markteinführung)
⚪		⚪		⚪	
⚪		⚪		⚪	

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
keine Bewertung	Variante ohne besonderen Stellenwert

Aufgrund der Nicht-Vermarktung in Deutschland war eine Versorgungsanalyse nicht möglich.

[1] Nach einem veröffentlichten Beschluss kann somit der pharmazeutische Unternehmer jederzeit eine erneute Nutzenbewertung beantragen, wenn der Zusatznutzen als nicht belegt gilt, weil die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden waren.

4.14 Nabiximols (Cannabis-Extrakt)

Handelsname: Sativex®	**Hersteller:** Almirall Hermal
Indikation: Multiple Sklerose (Spastik)	**Markteinführung:** Juli 2011
ATC-Code: N02BG10	**DDD:** 42 mg
Darreichungsform: Spray zur Anwendung in der Mundhöhle	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 181

Bewertung

Mit Nabiximols, einer Pflanzenextraktmischung aus den Blättern und Blüten der Hanfpflanze, wurde erstmals ein Cannabispräparat für den medizinischen Gebrauch zugelassen. Indiziert ist das Arzneimittel zur Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine erhebliche klinische Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen. Damit das Cannabinoid in Deutschland auf den Arzneimittelmarkt gelangen konnte, war eine Änderung des Betäubungsmittelgesetzes notwendig. Patienten, die zuvor nicht ausreichend mit anderen Spasmolytika therapiert werden konnten, erhalten durch die *Add-on*-Therapie die Chance auf eine Verbesserung der Spastik. Allerdings spricht nach aktuellen Daten weniger als die Hälfte der Patientinnen und Patienten auf das Mittel im Sinne einer mindestens 20%igen Symptomverbesserung an, weswegen zuvor ein drei- bis vierwöchiger Behandlungsversuch unternommen werden sollte. Zwar soll die Mundspray-Anwendung im Vergleich zum Rauchen von Cannabis mit einer geringeren Aufnahme der Wirksubstanz THC über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn bewirken, dennoch kommt es bei mindestens 1 von 100 Patienten zu psychischen Nebenwirkungen wie Euphorie, Depression sowie Gedächtnisstörungen.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung fand der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Nabiximols gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
⚪		🔴	Nutzen steht nicht in einem unmittelbaren Verhältnis zu den Risiken (Sturzgefahr) und UAW	🔴	teurer als zweckmäßige Vergleichstherapie
🟡	erstes Spray zur oromukosalen *Add-on*-Anwendung bei Spastiken der MS	⚪		⚪	
⚪		⚪		⚪	

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/D	Umstrittenes Therapieprinzip

Versorgungsanalyse

Der Cannabis-Extrakt Nabiximols (Sativex®) ist neben Fingolimod und Fampridin der dritte neue MS-Wirkstoff im Fertigarzneimittelbereich, der 2011 in den Markt eingeführt wurde. Die Verordnungszahlen waren weniger hoch als bei den verhältnismäßig erfolgreichen anderen beiden Arzneimitteln, ein halbes Jahr nach Markteinführung wurden pro Monat zwischen 100 und 160 Packungen verordnet (Abbildung 39). Diese Zahlen sind vor dem Hintergrund von lediglich 26.712 TK-Versicherten, die über ambulante Diagnosedaten als an MS erkrankt identifiziert wurden (2012) nicht niedrig. Zudem stellt die Indikation eine Zusatztherapie zur Behandlung von bis dahin nicht ausreichend therapierbaren MS-Spastiken dar und betrifft damit nur einen Bruchteil der Erkrankten. Frühere Datenanalysen ergaben Hinweise darauf, dass zum Teil nicht die in der Fachinformation vorgeschriebene Vortherapie stattfand, Sativex® also außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets eingesetzt wird (*Off-Label Use*) (Windt & Glaeske, 2012). Die Verbrauchszahlen zeigten einen leichten Anstieg, der Umsatz lag im Jahr 2012 grob zwischen 70.000 und 90.000 Euro je Monat (Abbildung 41). Die Versicherten mit einer Nabiximols-Verordnung waren zwar mit 57 % mehrheitlich weiblich, allein die Geschlechterverteilung der MS (zwei Drittel bis drei Viertel der MS-Kranken sind weiblich) ließe aber prozentual weniger Verordnungen für Männer vermuten (Abbildung 40).

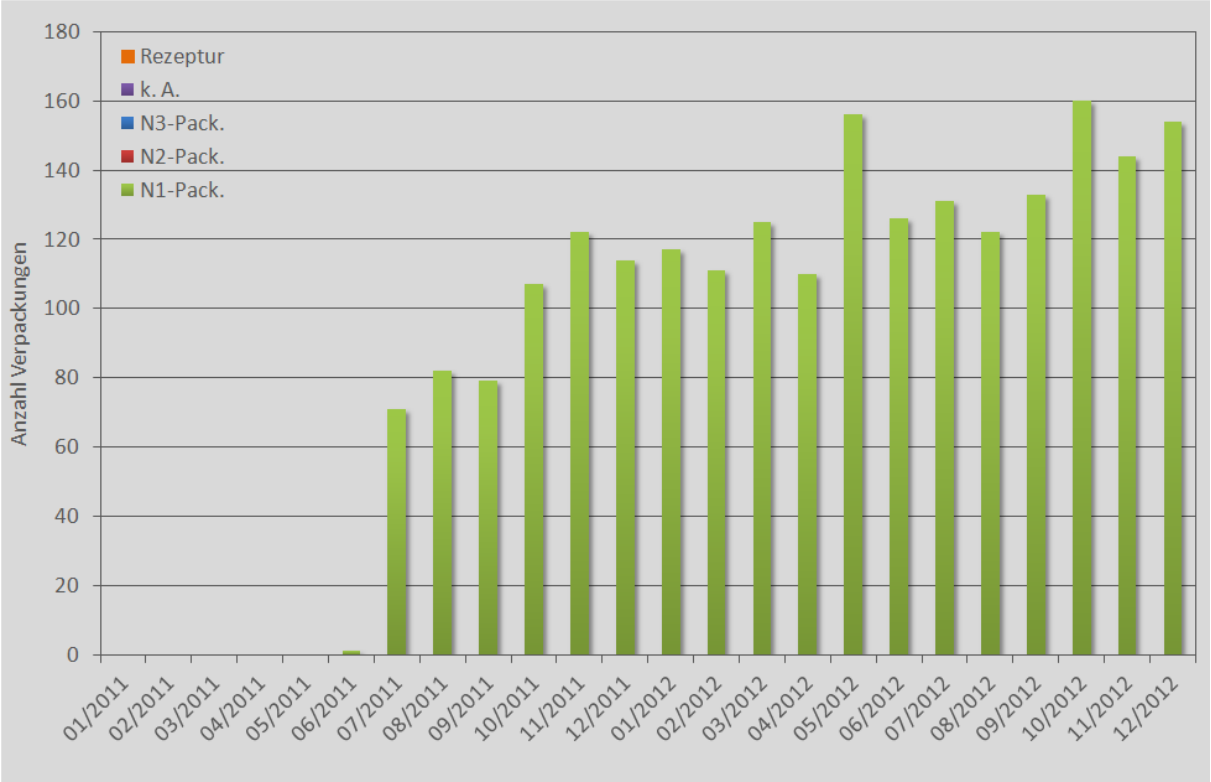

Abbildung 39: Anzahl verordneter Packungen Nabiximols je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012)

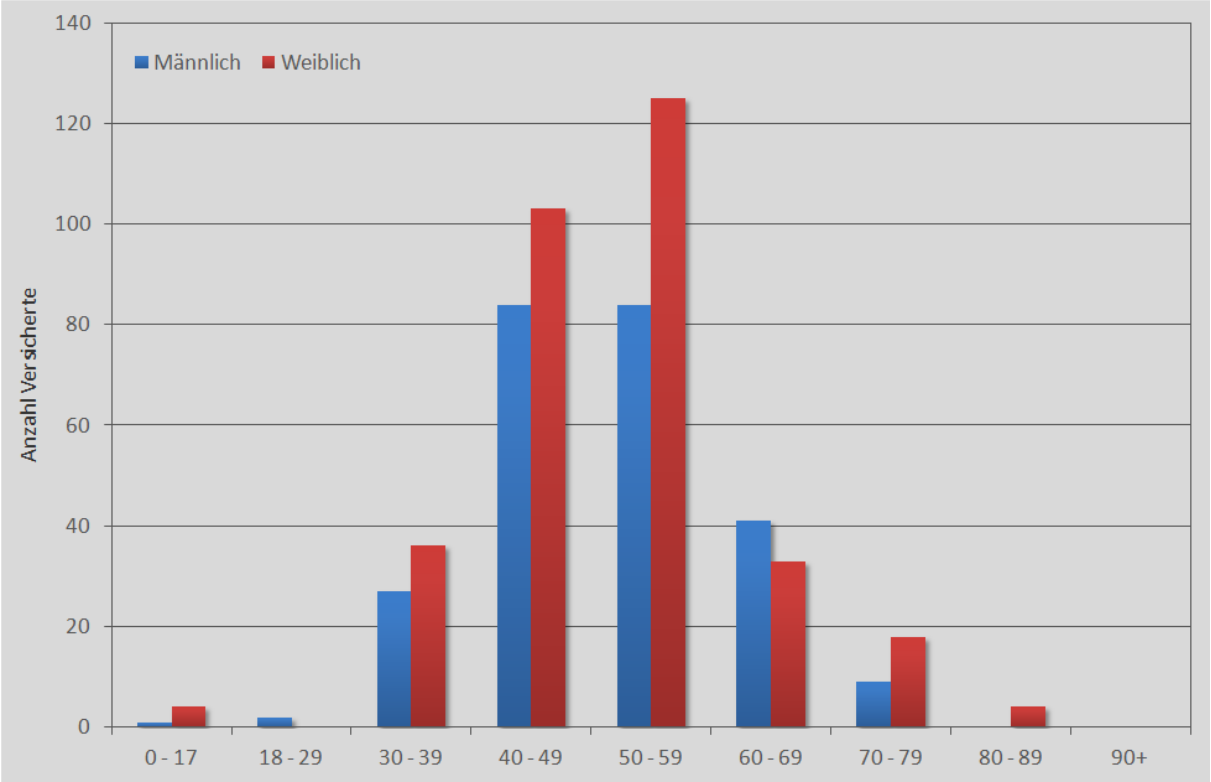

Abbildung 40: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Nabiximols nach Alter und Geschlecht (2012)

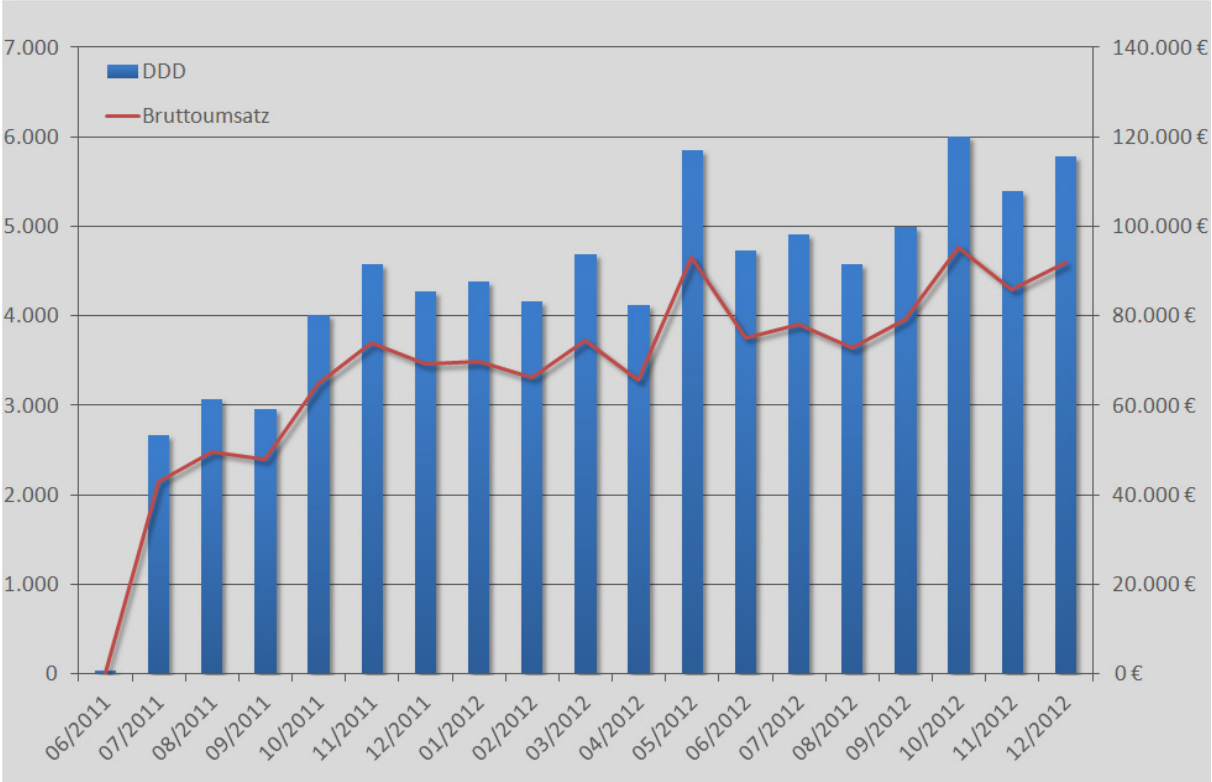

Abbildung 41: Nabiximols: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012)

4.15 Pirfenidon

Handelsname: Esbriet®	**Hersteller:** InterMune
Indikation: Idiopathische Lungenfibrose	**Markteinführung:** September 2011
ATC-Code: L04AX05	**DDD:** 2.400 mg
Darreichungsform: Hartkapsel	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 185

Bewertung

Das Immunsuppressivum Pirfenidon ist zugelassen zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) bei erwachsenen Patienten. Aufgrund seines *Orphan Drug*-Status gilt der Zusatznutzen per Gesetz als belegt, die vorgelegten Daten lassen es jedoch nicht zu, das Ausmaß eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu quantifizieren. Pirfenidon ist die erste zugelassene Substanz bei IPF in Europa; die amerikanische Zulassungsbehörde hingegen lehnte den Zulassungsantrag im Mai 2010 ab und forderte weitere Studiendaten. Zwar wirkt sich Pirfenidon positiv auf die Lungenfunktion aus, ob der Wirkstoff allerdings auch zur signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit oder zur Verbesserung anderer patientenrelevanter *Outcome*-Parameter führt, müssten die kommende Jahre und weitere Studien zeigen.

Die frühe Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses hat einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Pirfenidon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) ergeben. Generell ist die AMNOG-Regelung fragwürdig, einem *Orphan Drug* per se einen Zusatznutzen zu erteilen (der G-BA befindet lediglich über das Ausmaß dieses Zusatznutzens). Schließlich geht es nicht allein um wirtschaftliche Aspekte, sondern vielmehr um die Frage des patientenorientierten Nutzens und einer adäquaten Patienteninformation als Voraussetzung für eine informierte Therapieentscheidung der Patienten (*Shared Decision Making*).

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
			Nutzen für Patienten derzeit unklar; diverse unerwünschte Wirkungen (GI-Beschwerden, Hautreaktionen)		erstes zugelassenes Arzneimittel für diese Indikation, ein Kostenvergleich ist somit nicht möglich
	erste zugelassene Substanz bei IPF in Europa				

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/D	Umstrittenes Therapieprinzip

Versorgungsanalyse

Vom *Orphan Drug* Pirfenidon (Esbriet®) wurden im Jahr 2012 zwischen 60 und 80 Packungen pro Monat verschrieben, zumeist waren es die größeren N2-Packungen (Abbildung 42). Der größte Teil der Versicherten mit einer entsprechenden Verordnung ist männlich und bereits im höheren Lebensalter (Abbildung 43). Weitere Analysen müssten zeigen, ob Pirfenidon auch für ähnliche Erkrankungsbilder neben der idiopathischen Lungenfibrose eingesetzt wird (z.B. Asbestose), für die das Arzneimittel jedoch nicht zugelassen ist. Im Jahr 2012 generierten die Verordnungen bei der TK einen monatlichen Umsatz zwischen 150.000 und 250.000 Euro (Abbildung 44).

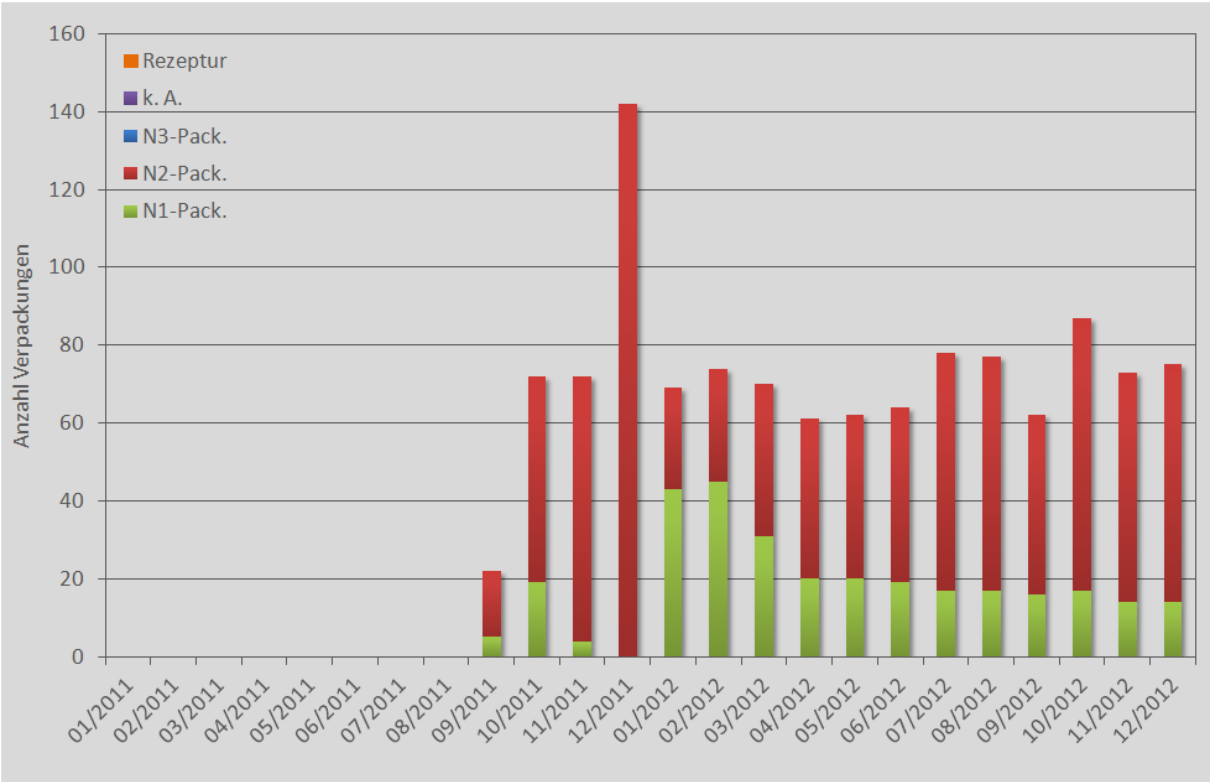

Abbildung 42: Anzahl verordneter Packungen Pirfenidon je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012)

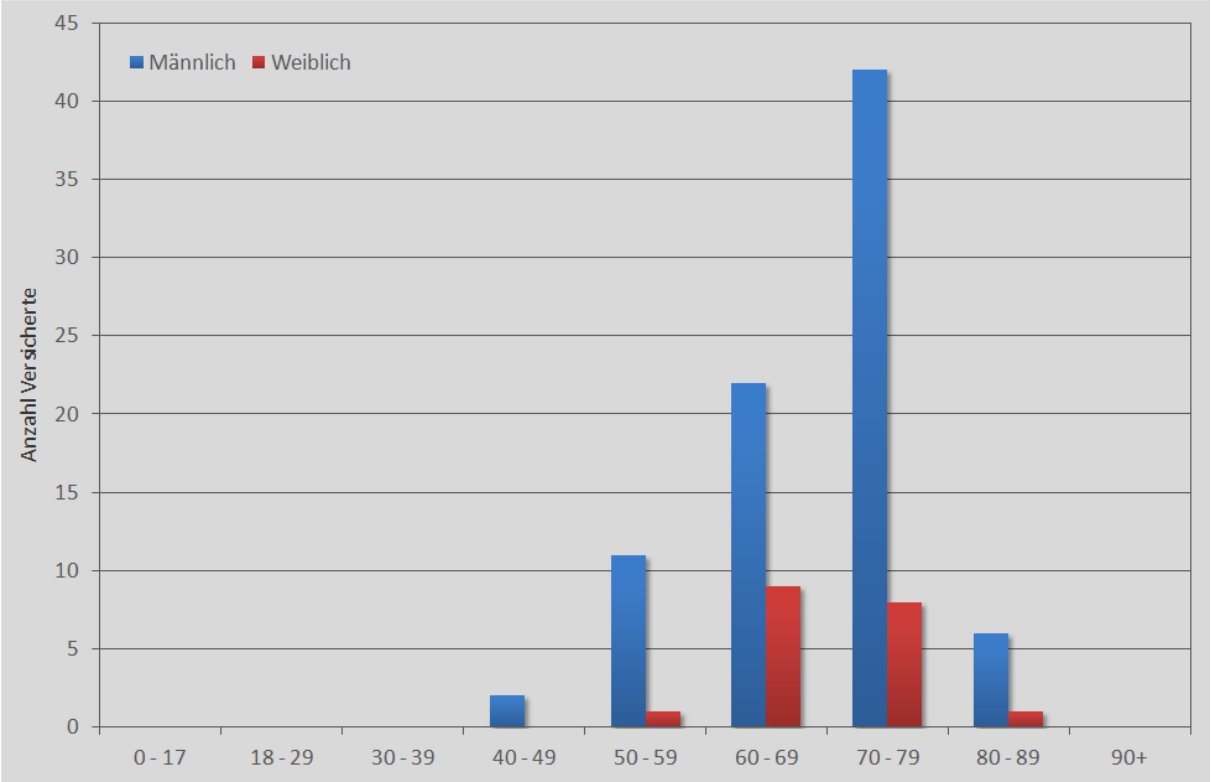

Abbildung 43: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Pirfenidon nach Alter und Geschlecht (2012)

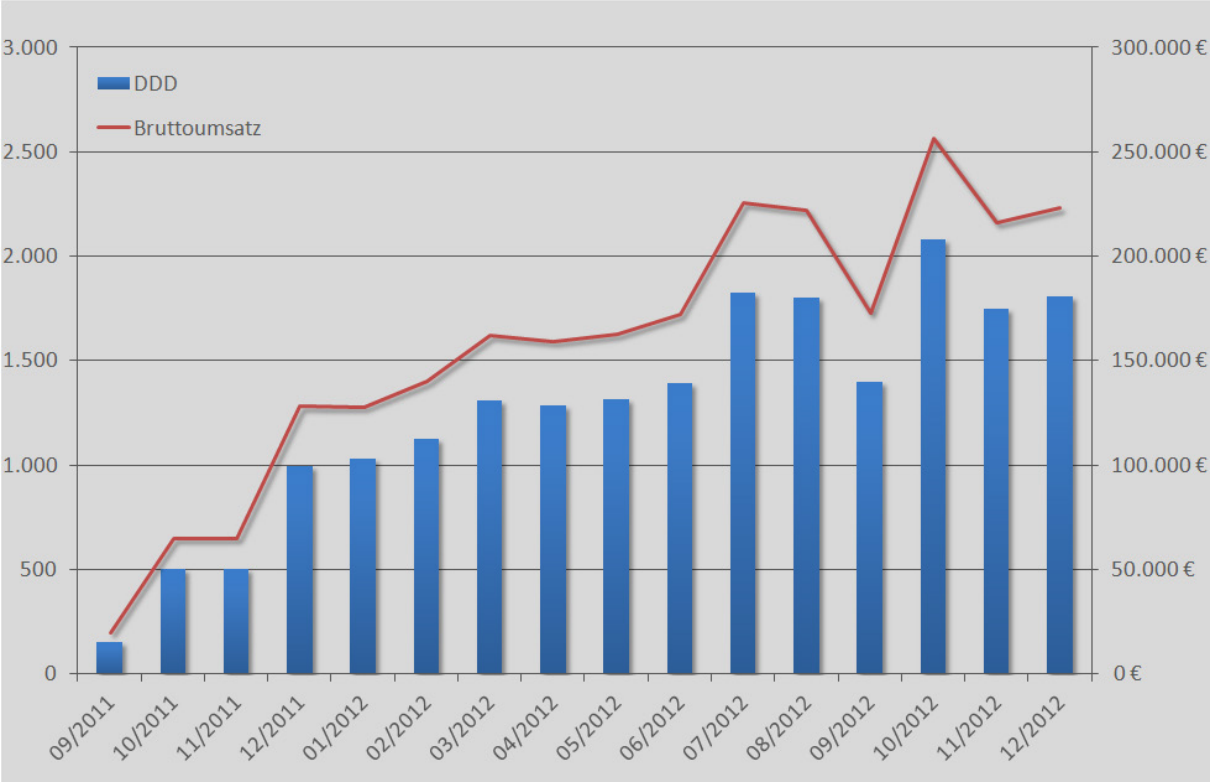

Abbildung 44: Pirfenidon: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012)

4.16 Pitavastatin

Handelsname: Livazo®	**Hersteller:** Recordati Pharma
Indikation: Hypercholesterinämie	**Markteinführung:** Juni 2011
ATC-Code: C10AA08	**DDD:** 2 mg
Darreichungsform: Filmtablette	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 188

Bewertung

Pitavastatin zählt zu den sogenannten HMG-CoA-Reduktasehemmern bzw. Statinen und ist zugelassen zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie. Nach den verfügbaren Ergebnissen ist Pitavastatin zur Senkung der LDL-Cholesterinwerte vergleichbar wirksam wie bewährte Statine (Simvastatin). Das Handelspräparat Livazo® war deutlich teurer als die vergleichbaren Präparate. Die Evidenz zu Pitavastatin auf Basis von Kurzzeitstudien reicht nicht aus, um eine möglicherweise bessere Verträglichkeit festzustellen. Letztlich stellt Pitavastatin keine therapeutische Innovation dar.

Der Hersteller von Livazo® hatte auf die Einreichung von Unterlagen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss verzichtet (**Zusatznutzen** gilt damit als **nicht belegt**) und selbst die Aufnahme in die Festbetragsgruppe der HMG-CoA-Reduktasehemmer beantragt. Das Medikament ist seit dem 15.02.2013 in Deutschland nicht mehr auf dem Markt verfügbar.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
🔴	weiteres Statin bei Hypercholesterinämie	🔴	keine relevante Verbesserung der Behandlung	⚪	Marktrücknahme, daher keine Kostenbewertung
⚪		⚪		⚪	
⚪		⚪		⚪	

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 bestendende 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

Aufgrund der damals sehr geringen Marktrelevanz und der späteren Marktrücknahme wurde auf eine Versorgungsanalyse verzichtet.

4.17 Retigabin

Handelsname: Trobalt®	**Hersteller:** GSK
Indikation: Epilepsie (Zusatztherapie fokale Anfälle)	**Markteinführung:** Mai 2011
ATC-Code: N03AX21	**DDD:** 900 mg
Darreichungsform: Filmtablette	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 192

Bewertung

Retigabin ist der erste antiepileptische Wirkstoff, dessen Wirkmechanismus auf einer Öffnung neuronaler Kaliumkanäle beruht. Im März 2011 erfolgte die Zulassung von Retigabin als Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen (18 Jahre oder älter) mit Epilepsie. Nachdem der Gemeinsame Bundesausschuss für Trobalt® **keinen Zusatznutzen** erkannte, verzichtete der Hersteller auf Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband und wählte die Option, das Arzneimittel in Deutschland nicht weiter zu vermarkten. Der Vertrieb wurde zum 01.07.2012 eingestellt. Im Juni 2013 informierte der pU in einem Rote-Hand-Brief über die Einschränkungen für die Anwendung von Trobalt®, da eine Behandlung zu Pigmentveränderungen von Augengeweben, einschließlich der Retina, und der Haut, Lippen und bzw. oder der Nägel führen kann. Als Konsequenz schränkte die Europäische Arzneimittelbehörde die Zulassung von Retigabin wegen Sicherheitsbedenken ein.

Aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie zeigt das Ergebnis der ersten Nutzenbewertung, dass viele besondere Aspekte der individuellen Epilepsie-Behandlung nicht ausreichend berücksichtigt worden sind. Mittlerweile findet eine weitere Nutzenbewertung statt, deren Ergebnis zum Redaktionsschluss noch offen ist.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
●	neuer Wirkmechanismus, aber letztlich nur Zusatztherapie	○		○	Kostenanalyse ist derzeit nicht möglich (fehlende Markteinführung)
○		●	Nutzen-Risiko-Verhältnis noch unklar (Anfallsfreiheit vs. Pigmentveränderungen)	○	
○		○		○	

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	Variante ohne besonderen Stellenwert

Versorgungsanalyse

Die Verordnungszahlen des Antiepileptikums Retigabin (Trobalt®) stiegen bei der TK zunächst nach der Markteinführung auf ca. 70 bis 80 Packungen pro Monat (Abbildung 45). Im Monat der negativ ausgefallenen frühen Nutzenbewertung (Mai 2012) sanken die Zahlen wieder ab. Wenig später nahm der Hersteller das Präparat vom Markt. Die Versicherten mit mindestens einer Verordnung waren zum größten Teil junge Erwachsene im Alter zwischen 18 und 30 Jahren (Abbildung 46). Das Umsatzmaximum pro Monat lag bei ca. 15.000 Euro (Abbildung 47).

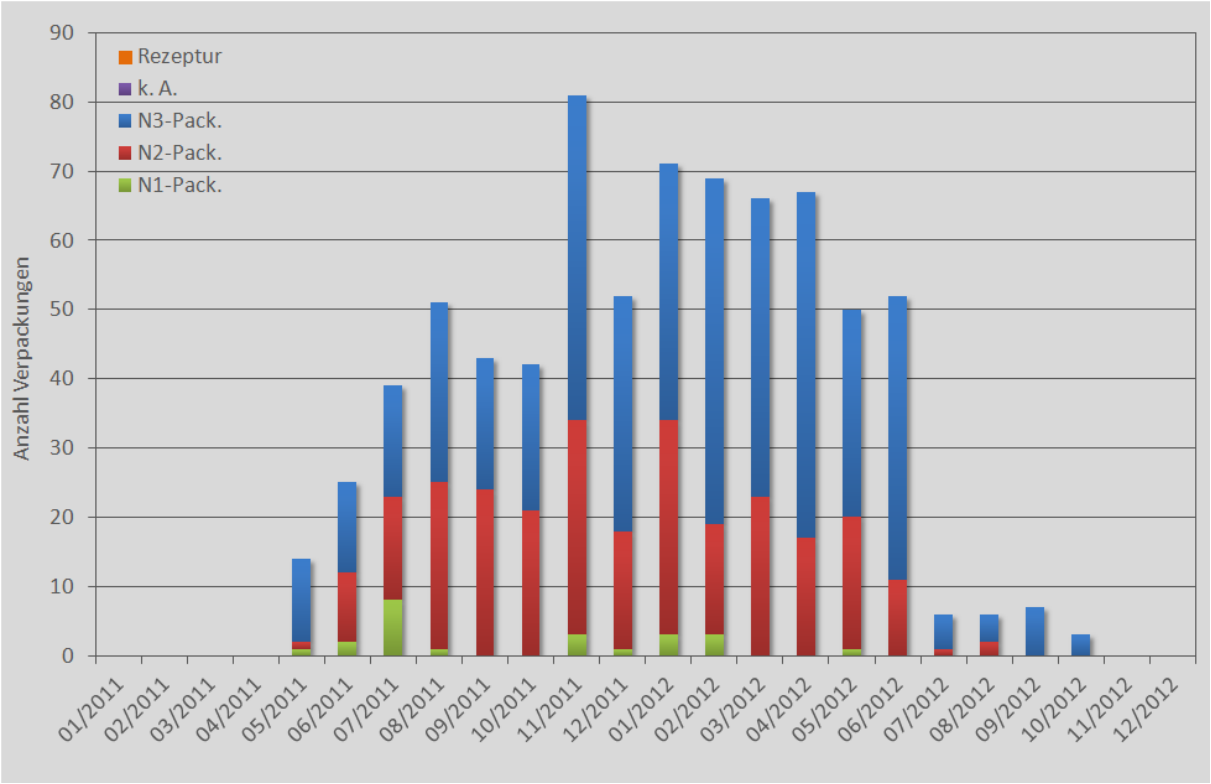

Abbildung 45: Anzahl verordneter Packungen Retigabin je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012)

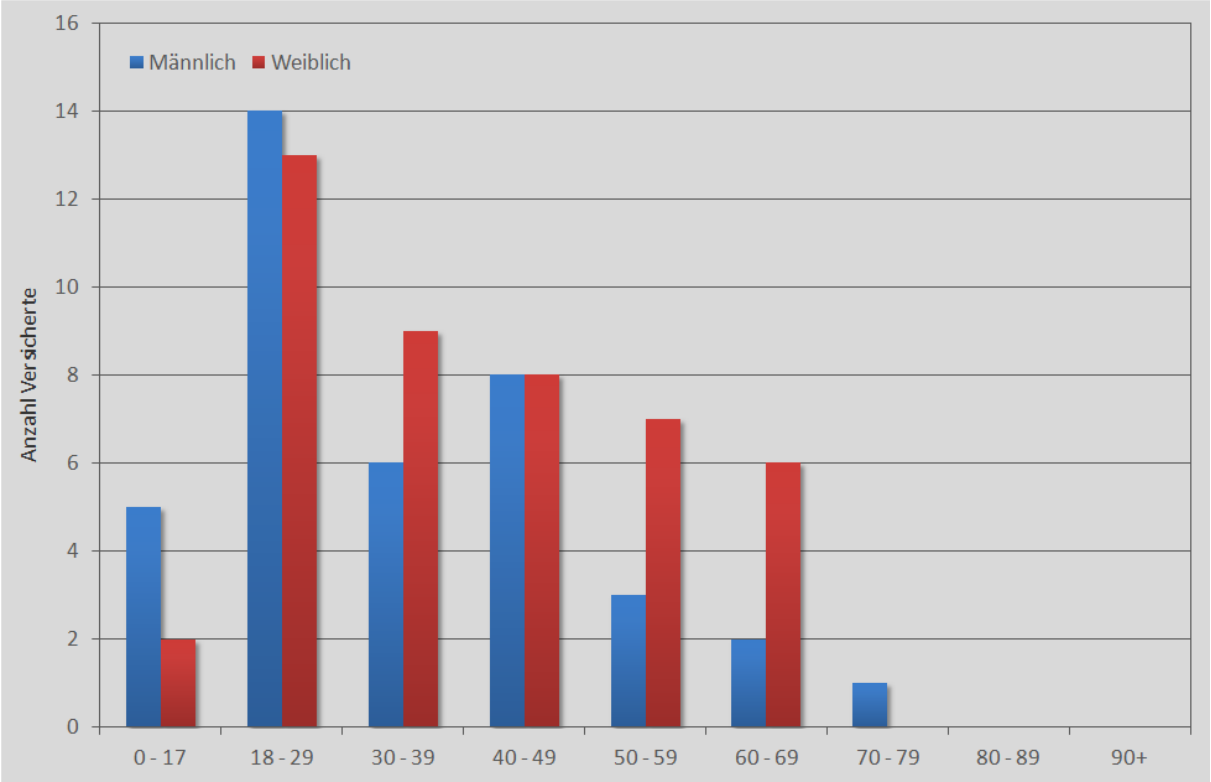

Abbildung 46: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Retigabin nach Alter und Geschlecht (2012)

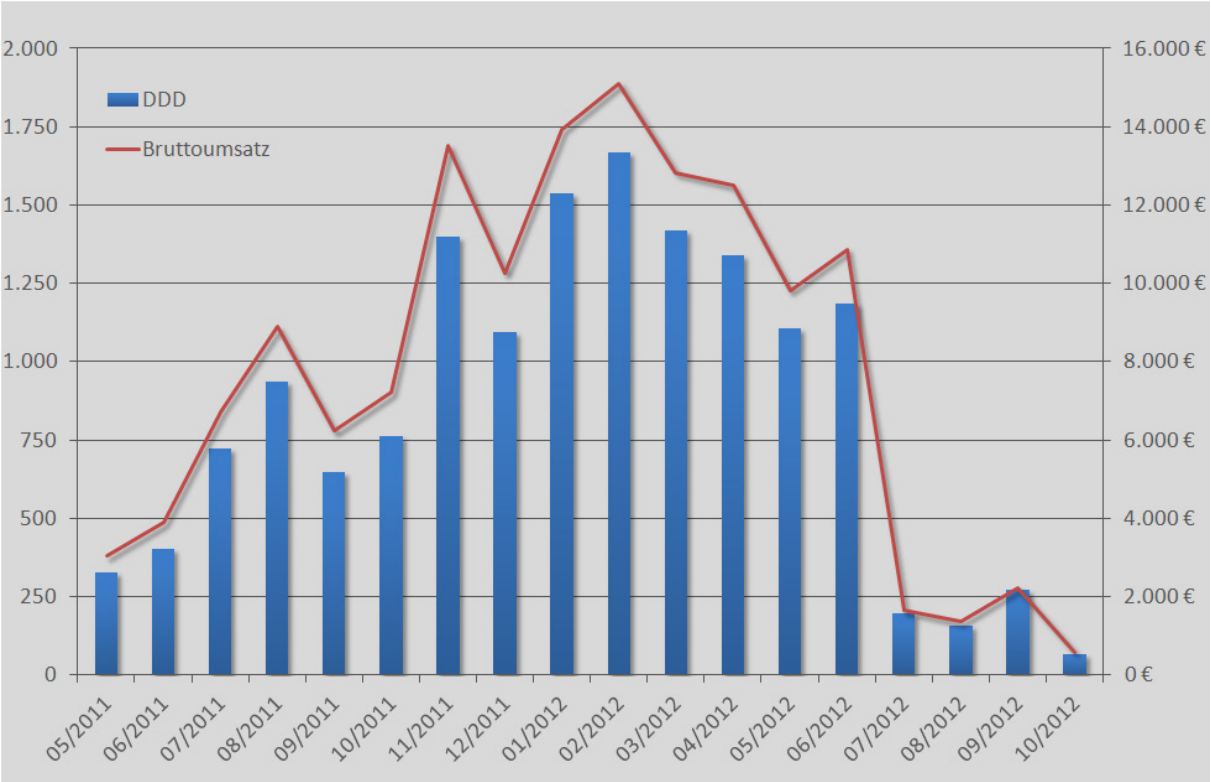

Abbildung 47: Retigabin: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012)

4.18 Tafamidis

Handelsname: Vyndaqel®	**Hersteller:** Pfizer
Indikation: Transthyretin-Amyloidose	**Markteinführung:** Dezember 2011
ATC-Code: N07XX08	**DDD:** 20 mg
Darreichungsform: Weichkapsel	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 195

Bewertung

Tafamidis wird zur Verzögerung der Nervenschädigung im Frühstadium bei erwachsenen Patienten mit Transthyretin-Amyloidose eingesetzt und ist für diese Erkrankung das erste Arzneimittel auf dem Markt (*Orphan Drug*-Status). Eine Lebertransplantation stellt die sonst einzige Therapieoption dar. Allerdings kann der neue Wirkstoff das Fortschreiten der Erkrankung nur verzögern, nicht jedoch heilen. Weitere *Follow-Ups* sind notwendig, um beurteilen zu können, ob das Fortschreiten der Erkrankung wirklich spürbar verlangsamt wird und um das Nebenwirkungspotenzial zuverlässig beurteilen zu können. Fraglich ist auch, welche Patientenpopulation (vorliegende Kontraindikation für eine Lebertransplantation, andere Begleiterkrankungen, Alter) profitiert, da der Einsatz des Arzneimittels im Frühstadium beginnen sollte. Die Zulassungsstudie schloss nur Patienten mit V30M-Mutation ein. Der Effekt auf andere Mutationen wurde somit nicht erforscht. Aus diesem Grund verpflichtete sich der pharmazeutische Unternehmer, im Rahmen einer *Post-Marketing*-Studie die Wirkung von Tafamidis bei Patienten ohne V30M-Mutation jährlich auszuwerten.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erkannte der G-BA für Tafamidis einen **geringen Zusatznutzen**.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					erstes zugelassenes Arzneimittel, daher kein Kostenvergleich möglich
			es fehlen Daten, um das Ausmaß des Nutzens bewerten zu können		
	bislang einziges zugelassenes Arzneimittel für TTR-Amyloidose				

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/D	keine Bewertung

Versorgungsanalyse

Aufgrund sehr geringer Verordnungszahlen wurde auf eine detailliertere Versorgungsanalyse verzichtet.

4.19 Telaprevir

Handelsname: Incivo®	**Hersteller:** Janssen Cilag
Indikation: Chronische Hepatitis C	**Markteinführung:** Oktober 2011
ATC-Code: J05AE11	**DDD:** 2.250 mg
Darreichungsform: Filmtablette	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 198

Bewertung

Telaprevir ist neben dem ebenfalls neu eingeführten Boceprevir der zweite Proteasehemmer zur Therapie der chronischen Hepatitis C Genotyp 1 in Kombination mit PegInterferon alfa-2a bzw. -2b plus Ribavirin. Dabei steigert Telaprevir in klinischen Studien die Rate des anhaltenden virologischen Ansprechens gegenüber einer dualen Kombinationstherapie signifikant. Allerdings traten bei mehr als der Hälfte der Anwender juckreizbegleitete Hautausschläge auf. Im April 2013 verwies der pharmazeutische Unternehmer auf die Notwendigkeit einer sofortigen Beendigung der Dreifach-Therapie bei schwerwiegender Hautreaktion mit systemischen Symptomen, progredientem schwerem Hautausschlag bzw. Verdacht auf oder Diagnose eines generalisierten bullösen Exanthems. Pharmakokinetische Interaktionen spielten in der HCV-Therapie mit PegInterferon alfa und Ribavirin bislang eine untergeordnete Rolle. Auch das wird sich unter der Gabe der Protease-Inhibitoren grundlegend ändern. Das Risiko einer viralen Resistenzentwicklung muss ebenso beachtet werden, wie die Zunahme der Komplexität der Behandlung durch mögliche Nebenwirkungen.

Der G-BA fand für die Kombination mit PegInterferon + Ribavirin gegenüber PegInterferon + Ribavirin allein sowohl bei therapienaiven Patienten (= keine Vortherapie) als auch bei therapieerfahrenen Patienten einen **Hinweis für einen Zusatznutzen** mit **nicht quantifizierbarem Ausmaß** (virologisches Ansprechen verbessert, Vermeidung von Folgekomplikationen nicht belegt).

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
⚪		⚪		🔴	als *Add-on* zur dualen Standardtherapie erhöht es die Jahrestherapiekosten
🟡	Erweiterung der Standardtherapie, neue Option für Non-Responder	🟡	signifikante Steigerung der Raten des virologischen Ansprechens; Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte unklar	⚪	
⚪		⚪		⚪	

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	Mittel der Reserve

Versorgungsanalyse

Die Verordnungszahlen vom Hepatitis-C-Wirkstoff Telaprevir (Incivo®) stiegen nach der Markteinführung bis zum Jahr 2012 stark an. Im Laufe des Jahres 2012 kam es dann zu einem Absinken (Abbildung 48). Die IQWiG- bzw. G-BA-Nutzenbewertungen dürften nicht unbedingt der Grund für den Verordnungsrückgang sein, da zumindest ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt wurde (Januar 2012 bzw. März 2012). Einen Rückgang im Jahr 2012 gab es auch beim weiteren neuen HCV-Wirkstoff Boceprevir zu verzeichnen. Die meisten Versicherten mit Incivo®-Verordnung waren mittleren Alters und zu einem größeren Teil männlich (Abbildung 49). Aufgrund des relativ hohen Preises wurden bei moderaten Absätzen hohe Umsätze erzielt, der zwischenzeitliche monatliche Spitzenwert lag bei der TK bei ca. 1,8 Millionen Euro, Ende 2012 waren es dann jedoch nur noch knapp unter 700.000 Euro Umsatz (Abbildung 50).

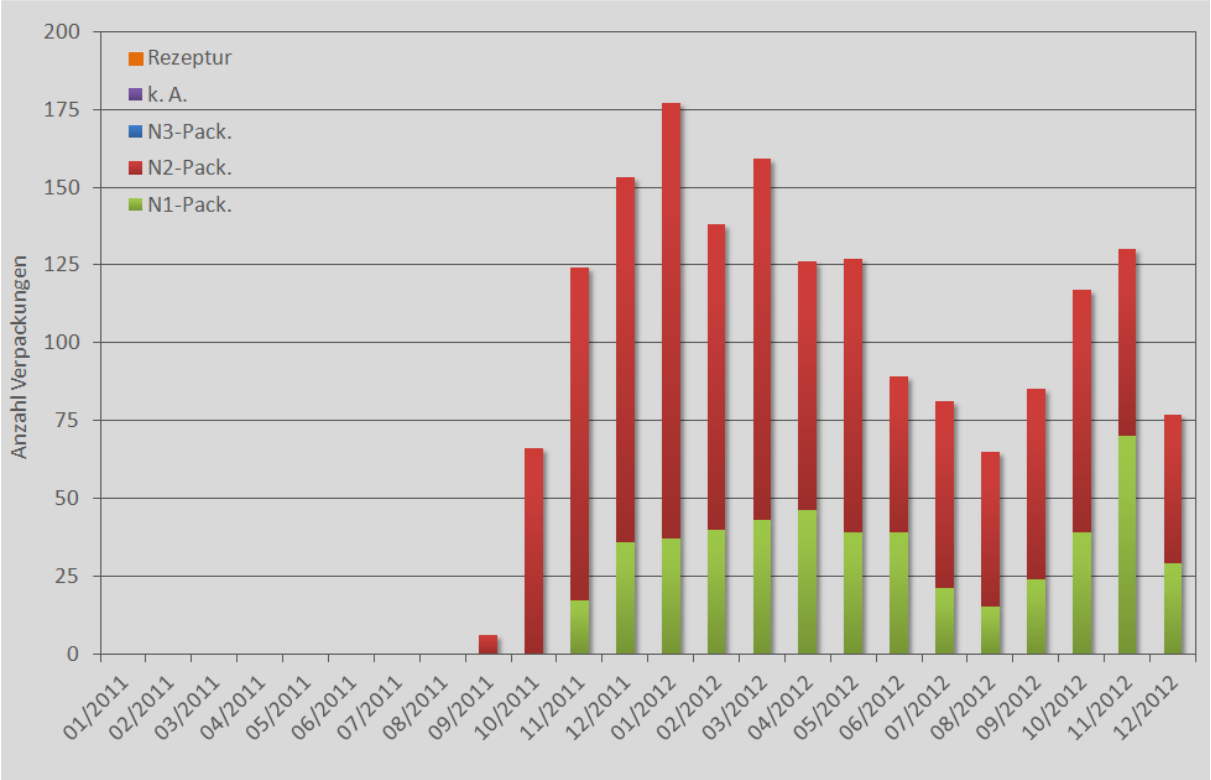

Abbildung 48: Anzahl verordneter Packungen Telaprevir je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012)

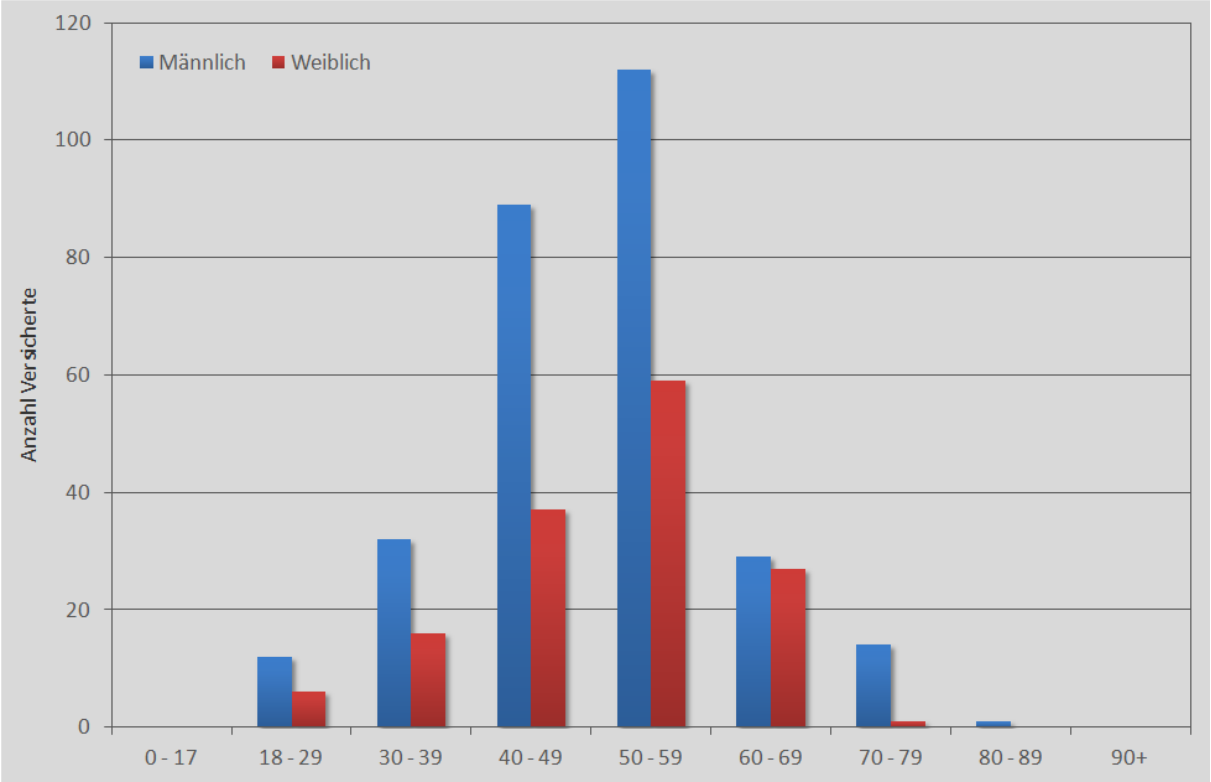

Abbildung 49: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Telaprevir nach Alter und Geschlecht (2012)

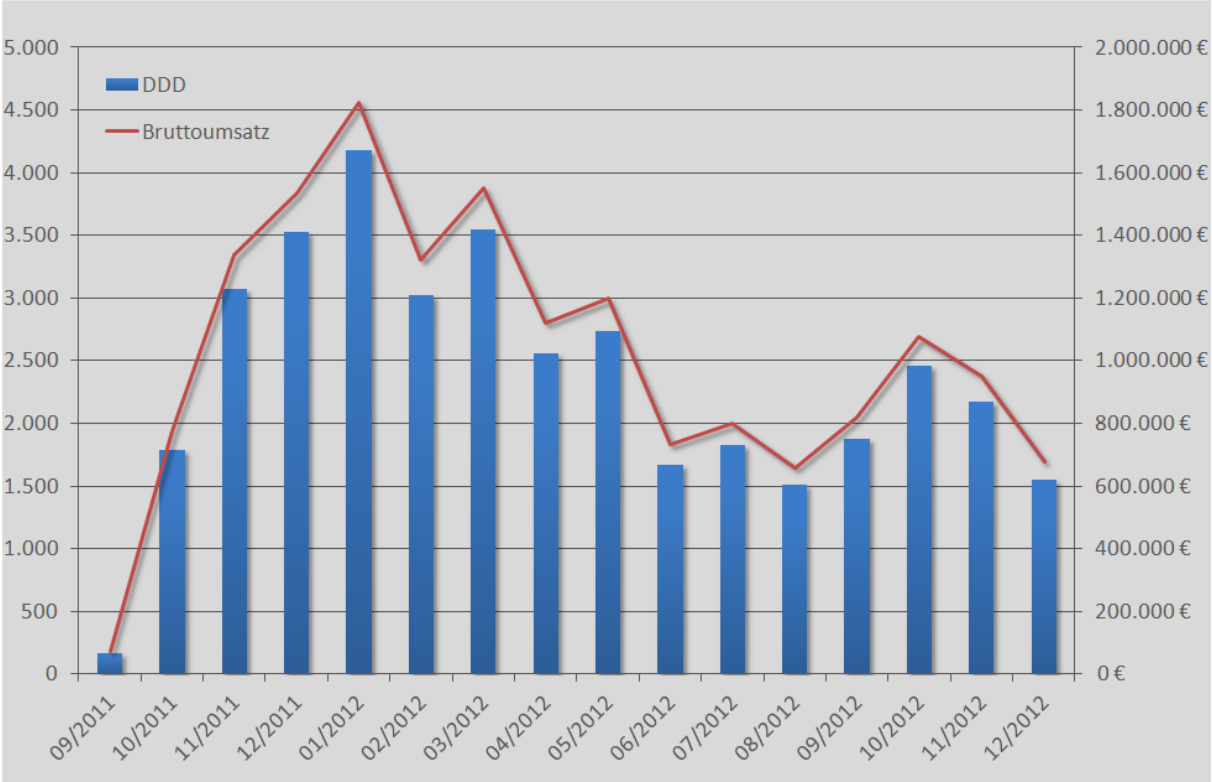

Abbildung 50: Telaprevir: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012)

4.20 Ticagrelor

Handelsname: Brilique®	**Hersteller:** AstraZeneca
Indikation: Akutes Koronarsyndrom	**Markteinführung:** Januar 2011
ATC-Code: B01AC24	**DDD:** 180 mg
Darreichungsform: Filmtablette	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 204

Bewertung

Ticagrelor ist der Vertreter einer neuen Wirkstoffgruppe zur Hemmung der Blutplättchenfunktion, der bei Patientinnen und Patienten mit akutem Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Herzinfarkt ohne [NSTEMI] oder mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]) eingesetzt werden kann. Es ist der erste Wirkstoff, der im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) bewertet wurde. Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (AP) und Herzinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) konstatierte der G-BA einen **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Für STEMI-Patienten mangelte es an Daten (**kein Zusatznutzen belegt**), der G-BA sah jedoch **Anhaltspunkte für einen (nicht quantifizierbaren) Zusatznutzen** bei über 75 Jahre alten Patientinnen und Patienten mit *Stent*-Einsatz, die nicht für Prasugrel + ASS in Frage kommen, oder bei denjenigen, die einen Hirninfarkt oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) erlitten hatten. Letztlich stellt Ticagrelor ohne Frage eine Bereicherung der Therapiemöglichkeiten beim akuten Koronarsyndrom dar und ist als therapeutische Innovation einzustufen.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
○		○		●	etwas teurer als Therapie mit Prasugrel, deutlich teurer als Clopidogrel/ASS
●	weiterer Gerinnungshemmer, für Subgruppen einzige Option	○		○	
○		●	stärkere Reduktion von Sterblichkeit und Infarkten im Clopidogrel-Vergleich bei instabiler AP/NSTEMI	○	

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	Mittel der Reserve

Versorgungsanalyse

Eine Versorgungsanalyse und Bewertung fand sich bereits im Innovationsreport 2013. Aktuellere Verordnungsdaten wurden im folgenden Kapitel berücksichtigt.

5 Rückblick: Arzneimittel aus dem Innovationsreport 2013 (Neue Wirkstoffe des Jahres 2010)

Im Innovationsreport 2013 wurden die neuen Arzneimittel des Jahres 2010 behandelt, zuzüglich der AMNOG-relevanten Arzneimittel Ticagrelor und Pitavastatin. Ticagrelor erwies sich hier vom Nutzen insgesamt als bestes Arzneimittel, auch wenn darauf hinzuweisen ist, dass nach der Studienlage nicht alle Patientensubgruppen gleichermaßen profitieren (Vorteile sind insbesondere belegt bei instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung). Eltrombopag schnitt unter Berücksichtigung der Kosten und verfügbaren Vergleichstherapien ebenfalls gut ab, auch wenn hier der Nutzen eher moderat eingestuft wurde. Für den Großteil der besprochenen neuen Arzneimittel zeigten sich keine Hinweise oder Belege für einen relevanten Zusatznutzen, der Innovationsgrad stellte sich unter dem Aspekt der Verbesserung der therapeutischen Wirksamkeit als gering dar. Auffällig war, dass für viele neue Arzneimittel Gesundheitsrisiken erst nach Markteinführung bekannt wurden: So veröffentlichten die Hersteller beispielsweise für das Osteoporose-Medikament Prolia® (Wirkstoff: Denosumab) oder für das Vorhofflimmern-Medikament Multaq® (Wirkstoff: Dronedaron) entsprechende Sicherheitshinweise in Form von Rote-Hand-Briefen (Sanofi-Aventis, 2011a; Sanofi-Aventis, 2011b; Sanofi-Aventis, 2011c).

Umsatz und Verordnungsmengen dieser Arzneimittel stiegen im Jahr 2012 gegenüber dem Vorjahr um 48,8 % (Tabelle 8) bzw. 29,4 % (Tabelle 9). Zu einer Verdoppelung des Umsatzes kam es bei dem Osteosarkom-Medikament und *Orphan Drug* Mifamurtid (+101 %), beim Antipsychotikum Asenapin (+129 %), beim Osteoporose-Biologikum Denosumab (+304 %) und beim Gerinnungshemmer Ticagrelor. Letzterer, eingeführt zu Anfang des Jahres 2011, konnte die Umsatz- und die Verordnungszahlen (+431 %) im Folgejahr sogar mehr als vervierfachen (Abbildung 54). Im Jahr 2012 führt die Top-Liste nach Umsatz Denosumab (Prolia®) an, bei den Verordnungen ist es das Opioid-Schmerzmittel Tapentadol (Palexia®) (Tabelle 8; Tabelle 9). Hier stiegen die Verordnungszahlen um 54 % gegenüber dem Vorjahr 2011 (Abbildung 53). Der größte Rückgang war beim Atemwegsmedikament Indacaterol zu verzeichnen, hier sanken die Umsatzzahlen um 92 %, die Verordnungszahlen um 81 %. Bei Indacaterol gab es bereits im Oktober 2011 einen Einbruch der Zahlen, damals wurde die Substanz zusammen mit anderen atemwegserweiternden Wirkstoffen in eine Festbetragsgruppe mit einer gemeinsamen Erstattungshöchstgrenze eingeordnet. Da der Hersteller den Preis nicht absenkte, bedeutete dies teils drastische Mehrkosten (z.T. über 100 Euro pro Packung) zu Lasten der Patienten. Dass in diesem Zusammenhang auf andere Arzneimittel gewechselt wurde, kann nicht erstaunen (Abbildung 52). Auch bei Dronedaron, wirksam gegen Herzrhythmusstörungen, gab es einen Rückgang der Verordnungzahlen, bezogen auf die Spitzenwerte zum Jahreswechsel 2010/2011, stärker ausgeprägt bereits im Laufe des Jahres 2011 (Abbildung 51). Hierfür sind sicherlich die erst nach dem Inverkehrbringen bekannt gewordenen Sicherheitsrisiken wie Herzkreis-Kreislauf-Komplikationen, die auch zu Indikationseinschränkungen führten, als Gründe in Betracht zu ziehen.

Bei den Arzneimitteln aus dem Innovationsreport 2013 wurden nach dessen Veröffentlichung bis auf eine Ausnahme keine neuen Sicherheitsrisiken bekannt. Beim Leukämietherapeutikum Ofatumumab (Arzerra®) versendete der Hersteller im Dezember 2013 einen Rote-Hand-Brief: Nachdem bei Patienten, die mit monoklonalen CD20-Antikörpern behandelt wurden, HBV-Infektionen und -Reaktivierungen aufgetreten sind, wird empfohlen bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn mit Arzerra® ein HBV-Screening durchzuführen (GSK, 2013b).

Rang 2012	Rang 2011	Wirkstoff (Handelsname)	Umsatz 2012 [in Tsd. €]	Umsatzänd. zum Vorjahr [%]	Anzahl Versicherte mit VO 2012
1	6	Denosumab (Prolia®)	5.335,7	+ 304%	5.282
2	3	Tapentadol (Palexia®)	3.836,2	+ 69%	4.777
3	4	Pazopanib (Votrient®)	3.262,6	+ 68%	169
4	2	Velaglucerase alfa (VPRIV®)	3.178,1	+ 33%	8
5	1	Dronedaron (Multaq®)	2.601,4	- 27%	3.359
6	11	Ticagrelor (Brilique®)	2.015,0	+ 442%	3.548
7	8	Febuxostat (Adenuric®)	1.238,5	+ 91%	4.958
8	7	Eltrombopag (Revolade®)	1.091,8	+ 32%	74
9	9	Roflumilast (Daxas®)	732,5	+ 38%	1.893
10	12	Amifampridin (Firdapse®)	428,9	+ 35%	15
11	10	Ofatumumab (Arzerra®)	322,9	- 39%	12
12	14	Prucaloprid (Resolor®)	281,3	+ 70%	971
13	16	Mifamurtid (Mepact®)	208,7	+ 101%	4
14	15	Corifollitropin alfa (Elonva®)	194,5	+ 23%	181
15	17	Asenapin (Sycrest®)	121,7	+ 129%	163
16	13	Silodosin (Urorec®)	119,9	- 42%	2.007
17	5	Indacaterol (Onbrez®)	114,1	- 92%	787
18	23	Histamin (Ceplene®)	7,7	Keine VO	1
19	23	Conestat alfa (Ruconest®)	1,3	Keine VO	1
20	19	Bilastin (Bitosen®)	0,8	- 4%	16
21	18	Vernakalant (Brinavess®)	477,57	- 76%	1
22	20	Bazedoxifen (Conbriza®)	206,46	- 33%	1
23	21	Pitavastatin (Livazo®)	109,57	- 36%	3
1-23	**1-23**	**Gesamt**	**25.094,6**	**+ 48,8%**	**27.854**

Tabelle 8: Umsatzzahlen der Arzneimittel des letzten Innovationsreportes im Jahr 2012 und Änderungen zum Vorjahr (TK-Daten)

Rang 2012	Rang 2011	Wirkstoff (Handelsname)	Verordnete Packungen 2012 [in Tsd. €]	Verordnungsänderung zum Vorjahr [%]	Anzahl Versicherte mit VO 2012
1	2	Tapentadol (Palexia®)	18,7	+ 54%	4.777
2	1	Dronedaron (Multaq®)	15,5	- 29%	3.359
3	6	Denosumab (Prolia®)	14,1	+ 261%	5.282
4	8	Ticagrelor (Brilique®)	12,7	+ 431%	3.548
5	4	Febuxostat (Adenuric®)	12,1	+ 85%	4.958
6	5	Roflumilast (Daxas®)	5,3	+ 28%	1.893
7	7	Silodosin (Urorec®)	3,9	+ 27%	2.007
8	9	Prucaloprid (Resolor®)	3,0	+ 42%	971
9	3	Indacaterol (Onbrez®)	2,2	- 81%	787
10	10	Pazopanib (Votrient®)	0,9	+ 56%	169
11	12	Eltrombopag (Revolade®)	0,6	+ 40%	74
12	13	Asenapin (Sycrest®)	0,5	+ 111%	163
13	11	Velaglucerase alfa (VPRIV®)	0,3	- 31%	8
14	15	Corifollitropin alfa (Elonva®)	0,2	+ 25%	181
15	16	Amifampridin (Firdapse®)	0,1	+ 35%	15
16	14	Ofatumumab (Arzerra®)	0,1	- 39%	12
17	18	Mifamurtid (Mepact®)	0,06	+ 103%	4
18	17	Bilastin (Bitosen®)	0,03	- 6%	16
19	23	Bazedoxifen (Conbriza®)	0,006	Keine VO	1
19	19	Histamin (Ceplene®)	0,006	- 33%	1
19	20	Pitavastatin (Livazo®)	0,006	- 14%	3
22	23	Conestat alfa (Ruconest®)	0,001	Keine VO	1
22	21	Vernakalant (Brinavess®)	0,001	- 75%	1
1-23	**1-23**	**Gesamt**	**90,3**	**+ 29,4%**	**27.854**

Tabelle 9: Verordnungszahlen der Arzneimittel des letzten Innovationsreportes im Jahr 2012 und Änderungen zum Vorjahr (TK-Daten)

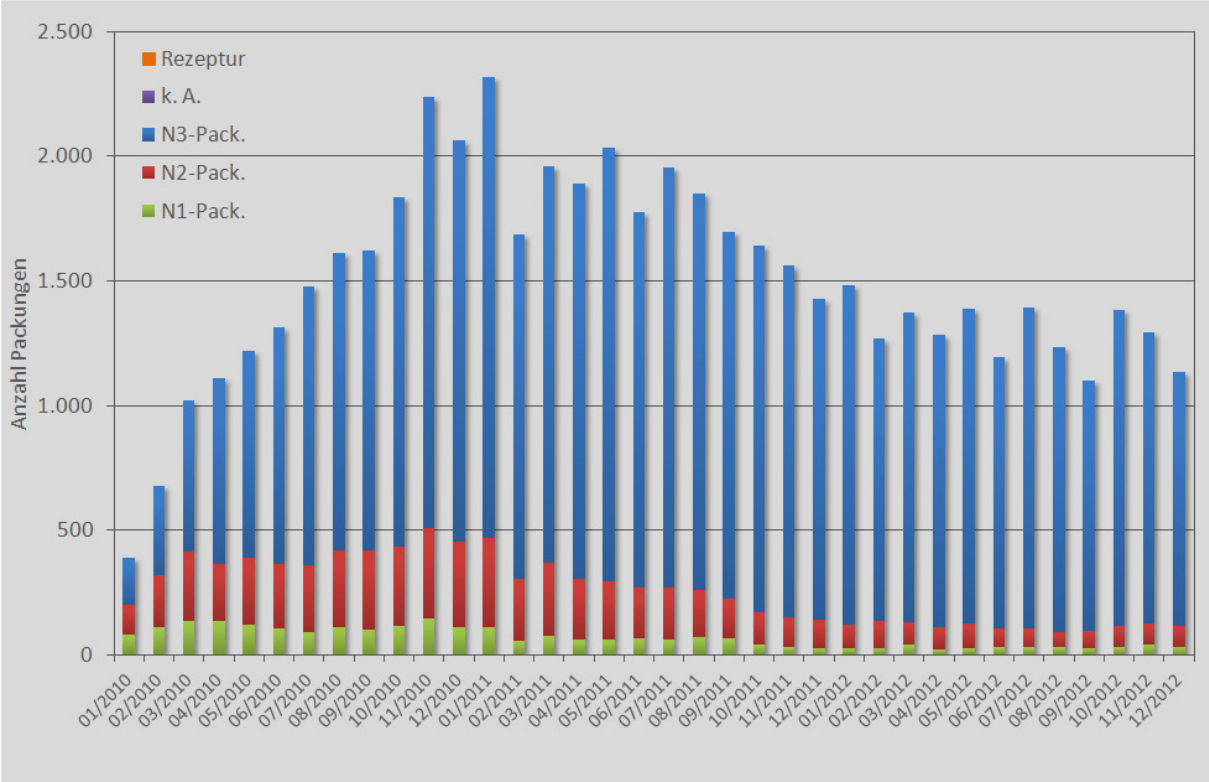

Abbildung 51: Anzahl verordneter Packungen Dronedaron je Monat nach Packungsgrößen (2010-2012)

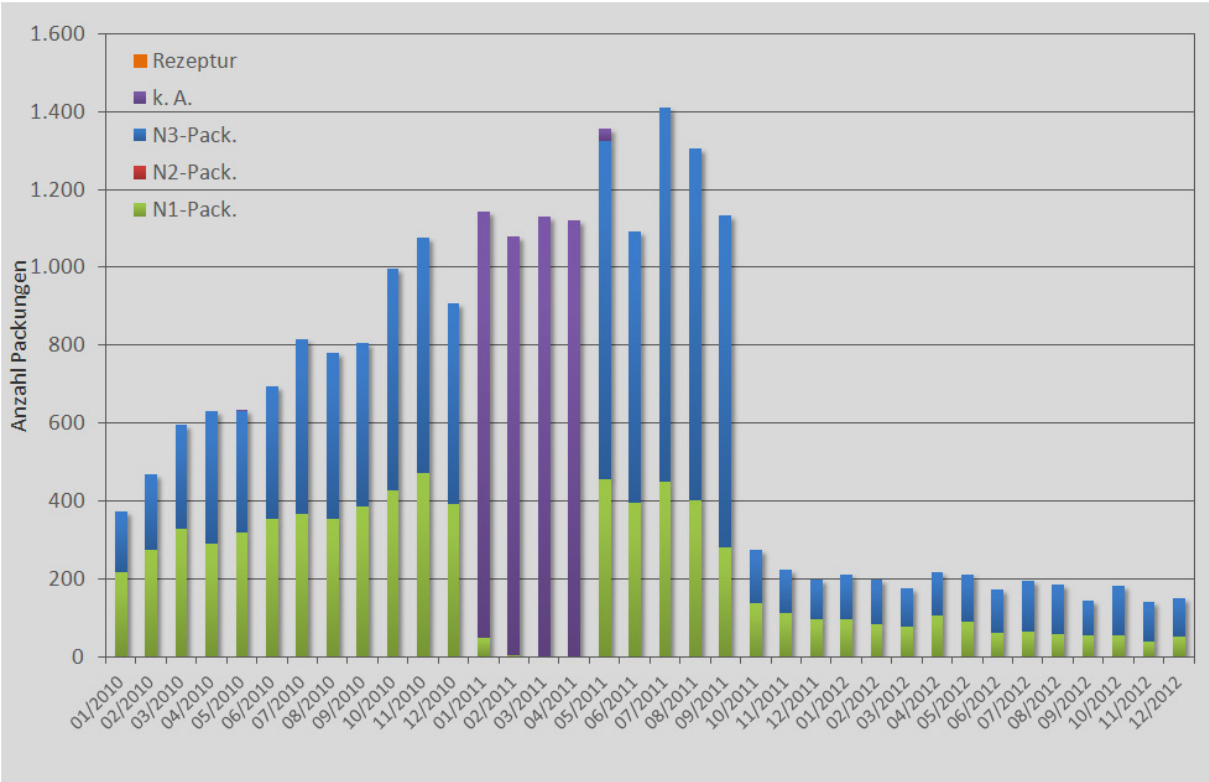

Abbildung 52: Anzahl verordneter Packungen Indacaterol je Monat nach Packungsgrößen (2010-2012)

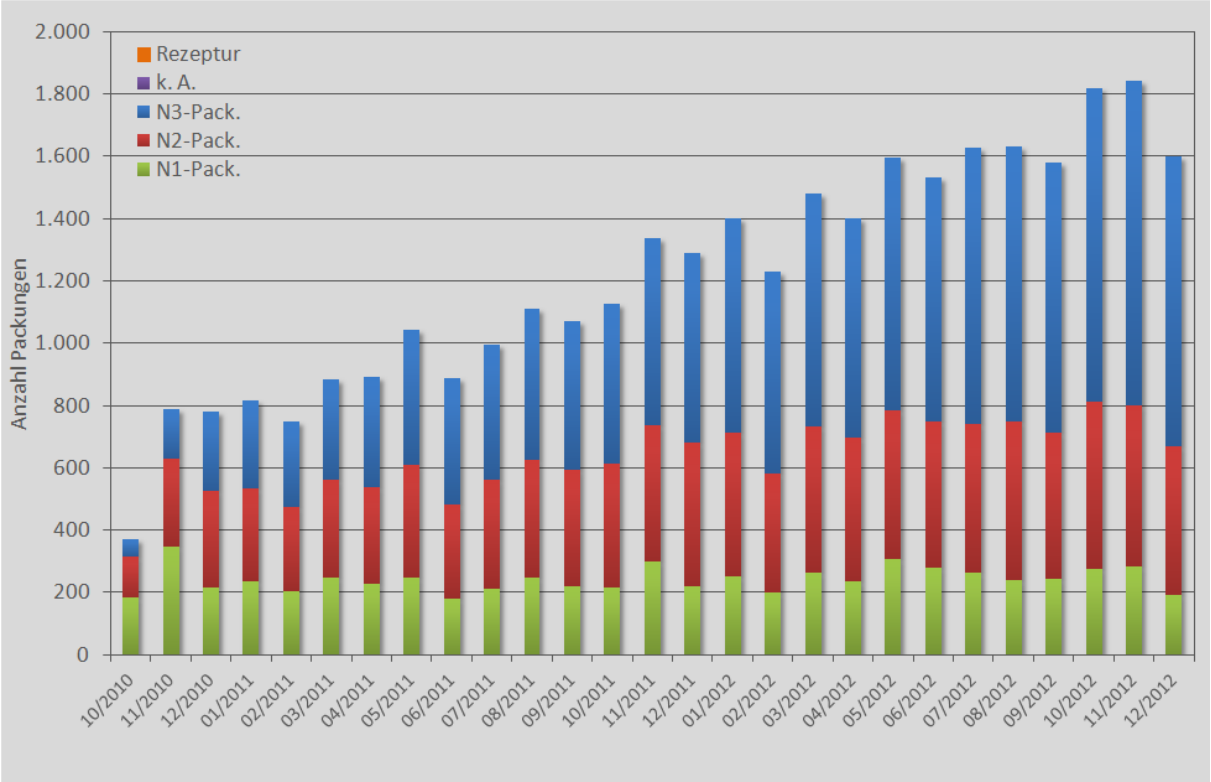

Abbildung 53: Anzahl verordneter Packungen Tapentadol je Monat nach Packungsgrößen (2010-2012)

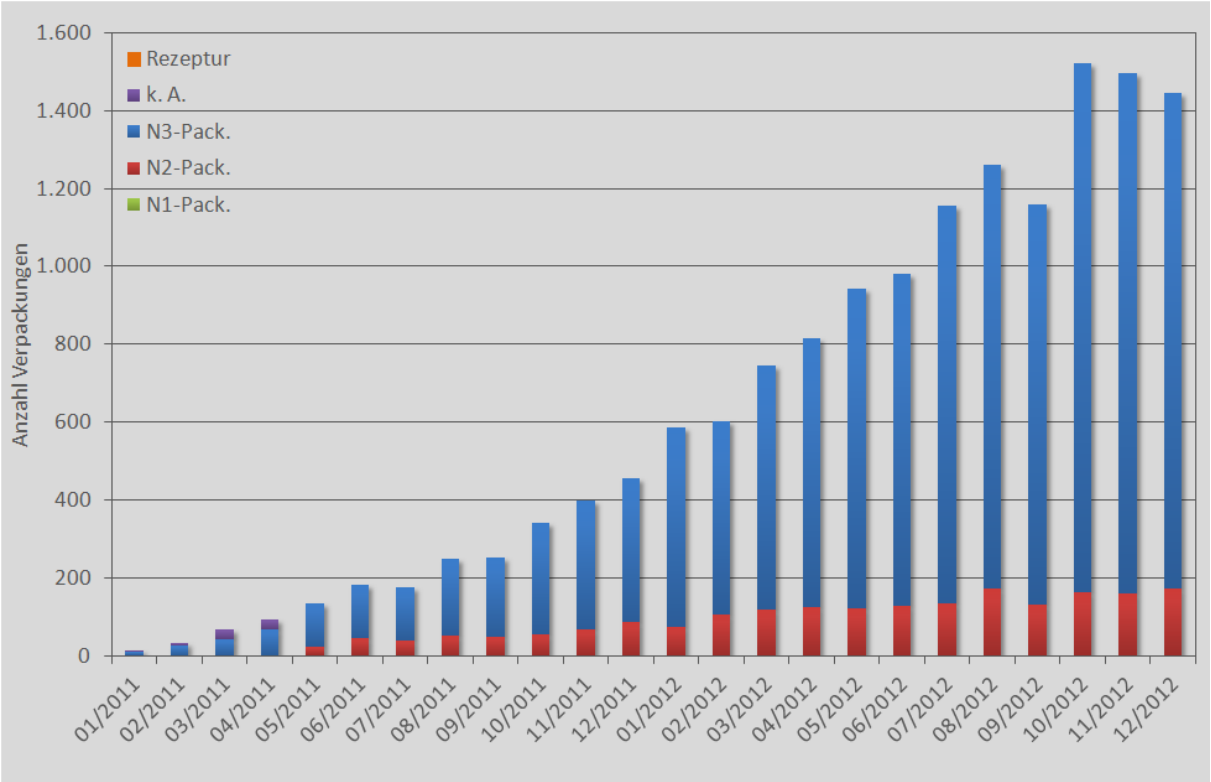

Abbildung 54: Anzahl verordneter Packungen Ticagrelor je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012)

6 Diskussion

Tabelle 10 fasst die im Innovationsreport getroffenen Bewertungen zusammen und gibt eine Gesamtübersicht über die positiven und weniger positiven bzw. negativen Bewertungen nach dem im Report genutzten Ampelschema wieder. 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 Therapien verteuert, ohne einen patientenrelevanten Zusatznutzen anzubieten.

Wirkstoff	**Hersteller**	**Bewertung**			**Eingang in Leitlinien**	**Besonderheiten nach Markteinführung**
		Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten		
Abirateron	Janssen Cilag	○ 🟡 ○	○ ○ 🟢	🔴 ○ ○	Ja	
Apixaban	Bristol / Pfizer	🔴 ○ ○	○ 🟡 ○	🔴 ○ ○	Ja	
Belatacept	BMS	🔴 ○ ○	○ 🟡 ○	🔴 ○ ○	Nein	Rote Hand-Brief (2013): Transplantat-Abstoßungsreaktionen
Belimumab	GSK	○ 🟡 ○	○ 🟡 ○	🔴 ○ ○	Ja	Rote Hand-Brief (2012): Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen
Boceprevir	MSD	○ 🟡 ○	○ 🟡 ○	🔴 ○ ○	Ja	Rote Hand-Brief (2012): Arzneimittel-Interaktionen
Cabazitaxel	Sanofi	🔴 ○ ○	○ 🟡 ○	🔴 ○ ○	Ja	Informationsbrief (2013): Zubereitungsfehler
Collagenase	Pfizer	○ ○ 🟢	🔴 ○ ○	○ ○ ○	Ja (UK)	Marktrücknahme
Dexamfetamin	Medice	🔴 ○ ○	🔴 ○ ○	🔴 ○ ○	Nein	
Eribulin	Eisai	○ 🟡 ○	○ 🟡 ○	🔴 ○ ○	Ja	Informationsbrief (2012): Dosierungsfehler
Fampridin	Biogen Idec	○ ○ 🟢	🔴 ○ ○	○ 🟡 ○	Ja	
Fingolimod	Novartis	🔴 ○ ○	○ 🟡 ○	○ 🟡 ○	Ja	Rote Hand-Briefe (2012, 2013): Risiko für HPS und kardiale UAW erhöht
Ipilimumab	BMS	🔴 ○ ○	○ 🟡 ○	○ ○ 🟢	Ja	
Linagliptin	Boehringer	🔴 ○ ○	🔴 ○ ○	○ ○ ○	Ja	keine Markteinführung
Nabiximols	Almirall	○ 🟡 ○	🔴 ○ ○	🔴 ○ ○	Ja	
Pirfenidon	InterMune	○ ○ 🟢	🔴 ○ ○	○ ○ ○	Ja	
Pitavastatin	Recordati	🔴 ○ ○	🔴 ○ ○	○ ○ ○	Nein	seit 2012 außer Handel
Retigabin	GSK	🔴 ○ ○	○ 🟡 ○	○ ○ ○	Ja	Rote-Hand-Brief (2013): Pigmentveränderung Marktrücknahme
Tafamidis	Pfizer	○ ○ 🟢	○ 🟡 ○	○ ○ ○	Nein	
Telaprevir	Janssen	○ 🟡 ○	○ 🟡 ○	🔴 ○ ○	Ja	Rote-Hand-Brief (2013): schwere Hautreaktionen
Ticagrelor	AstraZeneca	○ 🟡 ○	○ ○ 🟢	🔴 ○ ○	Ja	

Tabelle 10: Zusammenfassung der Wirkstoffbewertungen (neue Wirkstoffe des Jahres 2011) nach dem im Report genutzten Ampelschema

Die Bewertungen fallen für den „Arzneimitteljahrgang 2011“ besser aus als diejenigen für das Vorjahr (Innovationsreport 2013). Zwar zeigte bei den neuen Wirkstoffen die Nutzen-Ampel lediglich zweimal „grün“ (im Vorjahr einmal), und zwar beim Gerinnungshemmer Ticagrelor und beim Prostatakrebs-Wirkstoff Abirateron (Zytiga®), dafür wurde seltener eine „rote Nutzenampel“ vergeben: War dies im Vorjahres-Innovationsreport noch bei 13 von 21 Wirkstoffen (62 %) der Fall, erhielten im vorliegenden Innovationsreport lediglich 7 von 20 Wirkstoffen (35 %) die Negativbewertung beim therapeutischen Nutzen (Collagenase, Dexamfetamin, Fampridin, Linagliptin, Nabiximols, Pirfenidon, Pitavastatin). Häufig zeigte also die Ampel beim Nutzen „gelb“, weil 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. Auffallend war, dass unter dem Eindruck der frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG vermehrt Arzneimittel vom Markt zurückgezogen wurden (Collagenase, Pitavastatin, Retigabin). Im Falle des oralen Antidiabetikums Linagliptin (Trajenta®) fand die Markteinführung aufgrund einer negativen Nutzenbewertung (und eines damit zu erwartenden niedrigen Preises als Verhandlungsergebnis) gar nicht erst statt.

Mit 17 der 20 Wirkstoffe findet die überwiegende 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 vieler neuer Arzneimittel, so fällt auf, dass es im Zusammenhang mit der Anwendung in der realen Versorgung vermehrt Publikationen zu Negativmeldungen oder Sicherheitshinweisen gibt. Dies verdeutlicht, dass Innovationen in der Realität auch neue Risiken mit sich bringen und es nicht immer von Vorteil zu sein scheint, bisher bewährte Therapien durch die Anwendung neuer Arzneimittel zu verändern. Für sieben der betrachteten neuen Wirkstoffe wurden nach der Markteinführung Rote-Hand-Briefe veröffentlicht, mit denen die pharmazeutischen Unternehmen heilberufliche Fachkreise über neu erkannte Arzneimittelrisiken informierten, die zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht (oder nicht in dem Maße) bekannt waren. Bei weiteren zwei Wirkstoffen wurden Informationsbriefe zu möglichen Zubereitungs- und Dosierungsfehlern versendet. Für das MS-Arzneimittel Fingolimod (Gilenya®) wurden insgesamt sogar vier Rote-Hand-Briefe verschickt, wobei zwei davon Überarbeitungen bzw. Ergänzungen zur Empfehlung einer strengen kardiovaskulären Überwachung darstellen. Diese Empfehlungen waren notwendig, weil die Fingolimod-Behandlung Auswirkungen auf die Herzfrequenz und die atrioventrikuläre Überleitung am Herzen haben kann. Im vierten Rote-Hand-Brief vom 18.11.2013 informierte der Hersteller über die Meldung von zwei Fällen eines hämophagozytischen Syndroms (HPS) mit Todesfolge bei mit Fingolimod behandelten Multiple-Sklerose-Patienten und wies daraufhin, dass eine frühzeitige Diagnose des HPS entscheidend ist, um die Prognose durch einen möglichst frühen Behandlungsbeginn des HPS und/oder der zugrundeliegenden Erkrankung, z.B. einer Virusinfektion, zu verbessern.

Die neuen Erkenntnisse nach der Markteinführung – von denen gab es für die neuen Arzneimittel sowohl negative als auch positive – zeigen, dass erneute Bewertungen (Spätbewertungen) nach einer Frühbewertung Sinn machen (Glaeske, 2012). Vor dem Hintergrund der AMNOG-Nutzenbewertung ist es insbesondere auch interessant, ob die auf Basis der Zusatznutzen-Bewertung geführten Preisverhandlungen zwischen GKV-Spitzenverband und dem Hersteller bei den neuen Arzneimitteln wirklich zu ausreichend niedrigen Preisen führen. Fakt ist, dass durch das AMNOG-Verfahren bis dato lediglich rund 180 Millionen Euro eingespart wurden, keinesfalls jedoch die Milliardenbeträge, die als Ziel ausgegeben wurden. So zeigt auch der Blick auf die Kostenspalte der Tabelle 10: Selbst mit den ausgehandelten Erstattungsbeträgen bleiben viele Innovationen zum Teil noch deutlich teurer als die älteren Vergleichsarzneimittel. Positiv ist zwar, dass ein fehlender Zusatznutzen mit geringeren

Preisen verbunden ist und ein Arzneimittel mit erkennbarem Zusatznutzen auch mehr kosten darf. Aber letztlich ist der medizinische Fortschritt mit immensen Kostenzunahmen verbunden. Um weitere notwendige Einsparungen zu erzielen und wirkliche therapeutische Innovationen auch in Zukunft finanzieren zu können, erscheint es daher sinnvoll, das AMNOG-Verfahren der frühen Nutzenbewertung auch auf den Arzneimittelbestandsmarkt auszudehnen.

Insgesamt war der Jahrgang 2011 im Vergleich zum Jahrgang 2010 trotz niedrigerer Verordnungszahlen der jeweiligen neuen Arzneimittel durch deutlich höhere Ausgaben gekennzeichnet. Die umsatzstärksten Vertreter des Jahrgangs, Fingolimod, Abirateron und Telaprevir, erreichten im Folgejahr 2012 allein innerhalb der TK Umsätze zwischen jeweils 10 und 20 Millionen Euro, im gesamten Arzneimittelmarkt Deutschlands kamen bei diesen drei Arzneimitteln mehr als 300 Millionen Euro Umsatz zusammen.

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, die im Gegensatz zur gesamten Innovations-Verordnungsprävalenz allerdings keine Diagonale von Niedersachsen nach Sachsen bilden (Abbildung 55). Die Zahlen zeigen die Verordnungsanteile der TK-Versicherten (je Tausend Versicherte) im Vergleich zu allen TK-Versicherten des jeweiligen Bundeslandes. Die nach dem Saarland (0,49 Promille) größten Verordnungsanteile bei Arzneimitteln mit einer „roten Nutzen-Ampel“ finden sich neben Baden-Württemberg zwar wieder in Niedersachsen und Sachsen (alle 0,45 Promille), aber dazwischen sind Regionen mit niedrigeren Verordnungsprävalenzen (z.B. Sachsen-Anhalt: 0,31 Promille).

Mit dem in Tabelle 11 abgebildeten Score, bei welchem der patientenrelevante Nutzen das höchste Gewicht bzw. die höchsten Punktzahlen erhält, liegen drei Arzneimittel im „grünen Bereich“: Abirateron, Tafamidis und Ticagrelor. Für das *Orphan Drug* Tafamidis konnten allerdings mangels Vergleichstherapie keine Kosteneinordnungen vorgenommen werden. Hinsichtlich des Nutzens hat diese Substanz auch nur eine „gelbe Ampel“ erhalten, hier waren lediglich Abirateron und Ticagrelor diejenigen Arzneimittel des Jahrgangs 2011, die einen Zusatznutzen am besten darstellen konnten und bei denen die Nutzenampel entsprechend „grün“ zeigte.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten	Gesamtscore
Apixaban Belatacept Cabazitaxel Dexamfetamin Fingolimod Ipilimumab Linagliptin Pitavastatin Retigabin	Collagenase Dexamfetamin Fampridin Linagliptin Nabiximols Pirfenidon Pitavastatin	Abirateron Apixaban Belatacept Belimumab Boceprevir Cabazitaxel Dexamfetamin Eribulin Nabiximols Telaprevir Ticagrelor	Apixaban (2 P.) Belatacept (2 P.) Cabazitaxel (2 P.) Dexamfetamin (0 P.) Linagliptin (0 P.)* Nabiximols (1 P.) Pitavastatin (0 P.)*
Abirateron Belimumab Boceprevir Eribulin Nabiximols Telaprevir Ticagrelor	Apixaban Belatacept Belimumab Boceprevir Cabazitaxel Eribulin Fingolimod Ipilimumab Retigabin Tafamidis Telaprevir	Fampridin Fingolimod	Belimumab (3 P.) Boceprevir (3 P.) Collagenase (2 P.)* Eribulin (3 P.) Fampridin (3 P.) Fingolimod (3 P.) Ipilimumab (4 P.) Pirfenidon (2 P.)* Retigabin (2 P.)* Telaprevir (3 P.)
Collagenase Fampridin Pirfenidon Tafamidis	Abirateron Ticagrelor	Ipilimumab	Abirateron (5 P.) Tafamidis (4 P.)* Ticagrelor (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.

*) Bei diesen Wirkstoffen wurde keine Kostenberechnung durchgeführt (zu den Gründen siehe: Hintergrundinformationen). Da Kosten hier nicht mit Punkten berücksichtigt werden können, ist ein anderer Gesamtscore eingesetzt worden: rote Ampel = höchstens 1 Punkt, gelbe Ampel = 2 oder 3 Punkte, grüne Ampel = 4 Punkte und mehr.

Abbildung 55: Verordnungsprävalenz der neuen Wirkstoffe ohne Zusatznutzen („rote Ampel") in Promille nach Bundesländern (nur Verordnungen im Jahr 2012)

Die wirkstoffbezogenen Versorgungsanalysen zeigten, dass die Verordnungszahlen nach der Markteinführung häufig in den ersten sechs bis zwölf Monaten ansteigen, worauf unterschiedliche Entwicklungen folgen: Beim Gerinnungshemmer Ticagrelor (Brilique®) zeigte sich seit dem Jahreswechsel 2011/2012 z.B. ein noch steilerer Anstieg, möglicherweise gefördert durch die positive G-BA-Nutzenbewertung Ende 2011 und die spätere Ausweisung als Praxisbesonderheit, bei Hepatitis-C-Wirkstoff Boceprevir (Victrelis®) sanken die Verordnungszahlen nach Erreichen eines Spitzenwerts wieder ab, bei Abirateron (Zytiga®) wurde nach starkem Anstieg ein Plateau erreicht. Im Falle von Fingolimod (Gilenya®) machten sich die Rote-Hand-Briefe des Jahres 2012 bezüglich der Warnungen vor kardialen Risiken (mit der Empfehlung einer strengen Überwachung) dagegen nicht in den Verordnungsdaten als Rückgang bemerkbar.

Ein Blick auf Multiple Sklerose

Im Arzneimitteljahrgang 2011 wurden drei Multiple Sklerose-Arzneimittel in den Markt eingeführt: Fampridin (Fampyra®) zur Behandlung von Gehstörungen, Fingolimod (Gilenya®) zur Basis- oder Eskalationstherapie und der Cannabis-Extrakt Nabiximols (Sativex®) zur Behandlung MS-bedingter Spastiken. Weitere spezifische MS-Arzneimittel folgten. Nach Gilenya® von Novartis, der ersten „Kapsel gegen MS“ kamen im Jahr 2013 mit Teriflunomid (Aubagio® von der Sanofi-Tochter Genzyme) und nun im Frühjahr 2014 mit Dimethylfumarat (Tecfidera® von Biogen Idec) verstärkt orale MS-spezifische Arzneimittel auf den Markt. Ob die oralen MS-Arzneimittel die Therapie revolutionieren, bleibt abzuwarten. Fingolimod konnte beispielsweise nicht komplett überzeugen, ist eher ein Mittel der Reserve für hochaktive Verlaufsformen und weist gleichzeitig Sicherheitsrisiken zum Beispiel im kardialen Bereich auf. Daneben wurde Alemtuzumab als Lemtrada® zur MS-Therapie neu auf den Markt gebracht, nachdem der Hersteller das Leukämie-Medikament MabCampath® mit demselben Wirkstoff zuvor vom Markt nahm. Kommerzielle Gründe sind anzunehmen: Als Leukämie-Medikament kostete Alemtuzumab 21 Euro pro Milligramm, für das MS-Mittel Lemtrada® fallen nun 887 Euro für die entsprechende Menge an. Interessant ist, dass Alemtuzumab nur 3-5 Tage angewendet werden muss, gefolgt von einer einjährigen Behandlungspause. Dies könnte im Hinblick auf die Therapieadhärenz große Vorteile bieten und weist auf eine langandauernde Wirksamkeit hin, leider sind aber auch verlängerte unerwünschte Wirkungen zu befürchten. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA war von der Studienlage weniger überzeugt als die europäische Zulassungsbehörde EMA, was dazu führte, dass in den Vereinigten Staaten Lemtrada® die Zulassung Ende 2013 versagt wurde. Nach Ansicht der dortigen Behörde fehlten geeignete Vergleichsdaten und die Nutzen-Schaden-Relation wurde als eher ungünstig bewertet (Medscape Pharmacists, 2013). Die neueste Zulassung gab es im Februar 2014 für den Fumarsäure-Abkömmling Dimethylfumarat. Dieser Wirkstoff zur MS-Behandlung wird ebenfalls ein Vielfaches der Zubereitung für die Psoriasis-Therapie kosten, für die Fumarsäure bereits seit langem eingesetzt wird.

Womit hängt diese „Flut“ an neuen MS-Mitteln zusammen? Multiple Sklerose ist eine „lukrative“ Indikation in unserem Arzneimittelmarkt. Epidemiologisch gesehen handelt es sich zwar bei weitem um keine „Volkskrankheit“ wie Asthma oder Diabetes, aber immerhin ist MS die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung des Nervensystems (im Jahr 2012 wurden in der TK 26.712 Personen als an MS erkrankt in den ärztlichen Diagnosen klassifiziert). MS ist zudem eine Erkrankung, bei der die bisher verfügbaren Arzneimittel häufig nicht ausreichend wirken: Bei den immuntherapeutischen Interferonen ist der Langzeitnutzen nach wie vor unklar (Marriott & O’Connor, 2010), nach den Ergebnissen einer Untersuchung aus Deutschland erleidet etwa ein Drittel der MS-Patienten innerhalb eines Jahres trotz Immuntherapie einen Krankheitsschub (Mäurer et al., 2011). Vor allem jedoch sind die bisher verfügbaren Therapien sehr teuer, bei Beta-Interferonen und Glatiramer liegen die Jahrestherapiekosten häufig schon bei rund 20.000 Euro, bei Eskalationstherapien z.B. mit Natalizumab wird diese Schwelle deutlich überschritten. Die Top-Präparate wie Avonex®, Rebif® und Copaxone® zählen zu den umsatzstärksten Arzneimitteln überhaupt, mit denen in Deutschland mehrere 100 Millionen Euro umgesetzt werden. Sie sind auch bei der TK an der Spitze der Top-Liste nach Bruttoausgaben zu finden (Tabelle 1). Hersteller orientieren sich mit ihren neuen MS-Arzneimitteln an den bereits vorhandenen Marktgegebenheiten und verlangen hochgerechnet auf das Jahr teilweise noch deutlich höhere Preise. Zukünftige Bewertungen, die im Falle der AMNOG-Nutzenbewertung auch preisregulierend wirken, werden zeigen, ob für die neuen Wirkstoffe derartig hohe Preise berechtigt sind. Im Falle oben genannter Mittel wird es allerdings bei Lemtrada® und Tecfidera® kein solches Verfahren geben, da die enthaltenen Wirkstoffe, wie erwähnt, nicht neu sind.

Warum wurden nicht die neuesten Innovationen bewertet?

Beim vorliegenden zweiten Innovationsreport wurde der Fokus auf die Arzneimittel gelegt, die in 2011, also im ersten Jahr seit dem Inkrafttreten der AMNOG-Nutzenbewertung, in den Markt eingeführt wurden. Nachdem im vorhergehenden Report die Prä-AMNOG-Zeit beleuchtet wurde, können mit diesem und den folgenden Reporten bei gleicher Methodik Rückschlüsse gezogen werden, ob das AMNOG zu aussagekräftigeren Studien führt, die möglicherweise einen Nutzen neuer Wirkstoffe besser belegen können. Dadurch, dass im vorliegenden Innovationsreport neue Arzneimittel thematisiert wurden, die sich nunmehr bereits einige Zeit auf dem Markt befinden, steht ein Zeitfenster für eine Spätbewertung des Bestandsmarktes zur Verfügung. Zum Zeitpunkt der Markteinführung sind nämlich meistens nur sehr eingeschränkte Informationen zum Patientennutzen verfügbar. Das hängt unter anderem mit den „künstlichen Bedingungen“ in Zulassungsstudien zusammen, in denen nur ganz bestimmte Patientenkollektive mit Ein- und Ausschlusscharakteristika untersucht werden. Diese Patientenkollektive haben nicht unbedingt sehr viel mit der Versorgungsrealität zu tun (höherer Männeranteil, kaum ältere Menschen, häufig kein Vergleich gegen einen Therapiestandard). Die frühe Nutzenbewertung ist für bestimmte Arzneimittelgruppen, z.B. für die Onkologika, nicht „der Weisheit letzter Schluss“, „Nachbewertungen“ können nach Vorliegen neuer Erkenntnisse nötig werden und sind auch im Gesetz vorgesehen (Glaeske, 2012). Durch unsere Entscheidung, etwas ältere Innovationen zu bewerten, konnten nun weitere neue Studiendaten eingeschlossen und auch wichtige Hinweise zur Therapiesicherheit berücksichtigt werden, beispielsweise der Ende 2013 veröffentlichte Rote-Hand-Brief für das MS-Medikament Fingolimod (Gilenya®) zum Auftreten des lebensbedrohlichen HPS (Hämophagozytisches Syndrom). Zudem wurden die 2011er Neueinführungen auch deshalb in diesen Report aufgenommen, weil einige der untersuchten Routinedaten erst etwa ein Jahr später zur Verfügung stehen.

7 Bestandsmarktarzneimittel-Bewertungen

7.1 Ezetimib + Simvastatin (Inegy®)

Handelsname: Inegy®	**Hersteller:** MSD
Indikation: Hypercholesterinämie	**Markteinführung:** Mai 2004
ATC-Code: C10BA02	**DDD:** 1 Applikationsform
Darreichungsform: Tablette	

Bewertung

Das Kombinationspräparat Inegy® besteht aus den Wirkstoffen Ezetimib und Simvastatin, die beide über unterschiedliche Art und Weise den Cholesterinspiegel absenken können: Ezetimib hemmt den Cholesterol-(Cholesterin)-Transporter NPC1L1 und somit die Cholesterinaufnahme über den Dünndarm, der zur Gruppe der Statine zählende Lipidsenker Simvastatin hemmt als HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor die Cholesterinproduktion in der Leber. In der Tat bewirkt die Kombination gegenüber Simvastatin alleine eine um bis zu 15 % stärkere Absenkung des LDL-Cholesterinspiegels („schlechtes Cholesterin"). Allerdings lässt sich daraus noch kein Patientennutzen ableiten. Der validere Surrogatparameter für atherosklerotische Veränderungen – die Wanddicke der Halsschlagader – veränderte sich mit der Kombination beider Wirkstoffe nicht stärker als mit der Statin-Monotherapie (Kastelein et al., 2008). Gleiches gilt für die Rate klinischer Ereignisse (für letzteres war die ENHANCE-Studie allerdings nicht ausgelegt). Ein patientenrelevanter (Zusatz-)Nutzen (Verhinderung von Herzinfarkten, kardiovaskulär bedingten Todesfällen u.a.) ist im Gegensatz zu Simvastatin allein nicht nachgewiesen. Dies war auch das Ergebnis der IQWiG-Bewertung zu Ezetimib: Weder für die Monotherapie noch für die Kombination mit einem Statin im Vergleich zu Statin allein gibt es geeignete Nutzenbelege (IQWiG, 2011). Die SHARP-Studie lieferte in einer placebokontrollierten Untersuchung zwar Hinweise darauf, dass sich klinische *Outcomes* unter der Kombination verbessern (Baigent et al., 2011). Die Aussagekraft bleibt aber auf Grund des Fehlens eines aktiven Komparators begrenzt. Die immer noch nicht ausgeräumten Verdachtsmomente, dass unter der Ezetimib + Simvastatin-Kombination häufiger Karzinome auftreten, sind zu bedenken (Khanderia et al., 2011). Die Statin-Monotherapie ist vor dem Hintergrund überzeugend nachgewiesener Verbesserungen klinischer *Outcomes* (insbesondere bei Simvastatin) die geeignetere Therapiealternative.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
●	es gibt für die Indikation bessere Alternativen	●	patientenrelevanter Nutzen nicht ausreichend belegt, Hinweise auf Schadwirkungen	●	teurer als die Simvastatin-Monotherapie (Generika)
○		○		○	
○		○		○	

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

Wie bewerten andere?

Handbuch Medikamente (9. Auflage)	a-t-Bewertung
Wenig geeignet	Umstrittenes Therapieprinzip

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Therapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel			
Simvastatin+Ezetimib (fixe Kombination)	1 x täglich 1 Tablette mit 10 mg Ezetimib + 40 mg Simvastatin	365	782,96 €
Vergleichstherapie[a)]			
Simvastatin	1 x täglich 40 mg	365	82,89 €

*) pro Patient pro Jahr **) Stand Lauer-Taxe 15.02.2014

Tabelle 12: Jahrestherapiekosten von Inegy® gegenüber zweckmäßiger Vergleichstherapie.

7.2 Oxycodon + Naloxon (Targin®)

Handelsname: Targin®	**Hersteller:** Mundipharma
Indikation: starke Schmerzen	**Markteinführung:** Oktober 2006
ATC-Code: N02AA55	**DDD:** 1 Applikationsform
Darreichungsform: Tablette	

Bewertung

Targin® mit den beiden Wirkstoffen Oxycodon und Naloxon ist indiziert zur Behandlung von starken Schmerzen, die nur mit Opioid-Analgetika ausreichend behandelt werden können. Dabei bewirkt Oxycodon eine Schmerzlinderung durch die Bindung an endogenen Opioid-Rezeptoren im ZNS. Naloxon soll hingegen der Vorbeugung oder Therapie einer Opioid-bedingten Obstipation dienen, indem es die Wirkung des Oxycodons an den Opioid-Rezeptoren lokal im Darm blockiert. Grund hierfür ist die Obstipation als relevante Nebenwirkung von Opioid-Analgetika, die die Lebensqualität der Betroffenen stark einschränken kann. Die fixe Kombination wurde im sogenannten „*Fast-track*"-Verfahren[1] nach § 28 (3) nach AMG allein auf der Datenbasis von Phase-I- und Phase-II-Studien zugelassen. Inzwischen finden sich drei vollständig publizierte, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studien zu nicht tumorbedingten Schmerzen (Löwenstein et al., 2009; Simpson et al., 2008; Vondrackova et al., 2008), die in ihrem Design im Wesentlichen vergleichbar sind und sich lediglich in Dosierungen bzw. Einschlusskriterien unterscheiden. Primärer Endpunkt war jeweils die Verbesserung der Darmtätigkeit nach vierwöchiger Behandlung. Ein weiterer RCT für Tumorschmerzen wurde 2012 veröffentlicht (Ahmedzai et al., 2012). Zwar konnte in allen Studien eine Verbesserung des Stuhlverhaltens aufgezeigt werden, allerdings durften – anders als in Leitlinien für längerfristige Opioid-Therapie empfohlen – Abführmittel nur bei Bedarf und nicht prophylaktisch eingenommen werden. Demnach ist offen, inwiefern die Fixkombination einer Opioidtherapie der standardgemäßen prophylaktischen Anwendung von Abführmitteln überlegen ist.

Fraglich ist auch, ob Patienten ohne ausgeprägte Opioid-induzierte Obstipation davon profitieren, da entweder nur Obstipation-betroffene Patienten eingeschlossen oder ausgewertet wurden.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
🔴	weitere Therapieoption	🔴	aufgrund der derzeitigen Datenlage unklarer Nutzen	🔴	erheblich teurer als Opioid-Analgetikum plus prophylaktischer Gabe eines Laxans
⚪		⚪		⚪	
⚪		⚪		⚪	

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

[1] Dieses Verfahren kann angewendet werden, wenn "hinreichende Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass das Arzneimittel einen großen therapeutischen Wert haben kann und deshalb ein öffentliches Interesse an seinem unverzüglichen Inverkehrbringen besteht" (a-t, 2009).

Wie bewerten andere?

Handbuch Medikamente (9. Auflage)	a-t-Bewertung
Mit Einschränkung geeignet	Variante ohne besonderen Stellenwert

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Therapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel			
Oxycodon + Naloxon (fixe Kombination)	2 x 40 mg/20 mg[1]	365	3.485, 02 €
Vergleichstherapie			
Oxycodon	2 x 40 mg (retard)	365	1.922,75 €
+ Macrogol	2 x 13,8 g[1]	365	314,78 €

*) pro Patient pro Jahr **) Stand Lauer-Taxe 15.02.2014 [1]laut FI maximale Dosis bzw. bei regelmäßiger Anwendung

Tabelle 13: Jahrestherapiekosten von Targin® gegenüber zweckmäßiger Vergleichstherapie.

7.3 Pregabalin (Lyrica®)

Handelsname: Lyrica®	**Hersteller:** Pfizer
Indikation: Epilepsie, Neuropathie, Angst	**Markteinführung:** September 2004
ATC-Code: N03AX16	**DDD:** 300 mg
Darreichungsform: Hartkapsel	

Bewertung

Lyrica® mit dem Wirkstoff Pregabalin ist zugelassen für die drei Indikationsgebiete neuropathische Schmerzen, Epilepsie (Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung)“ und generalisierte Angststörungen im Erwachsenenalter. Pregabalin ist ein Analogon des Neurotransmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und blockiert im Zentralen Nervensystem (ZNS) spannungsabhängige Calciumkanäle. Haupteinsatzgebiet sind die neuropathischen Schmerzen, die z.B. bei Diabetes oder bei der Gürtelrose auftreten können. Es liegen zwar Daten aus vielen placebokontrollierte Studien vor, jedoch mangelt es an direkten Vergleichen mit anderen Wirkstoffen. Bei diabetischer Neuropathie wirkt Pregabalin nach Daten einer kleineren Studie schmerzhemmend nicht besser als Amitriptylin, zeigt aber mehr Nebenwirkungen (Boyle et al., 2012). Problematisch ist zum einen das Nebenwirkungsprofil, so kommt es sehr häufig zu Nebenwirkungen im ZNS-Bereich, z. B. kognitive Störungen und Schwindel (Zaccara et al., 2011). Zum anderen besteht ein Missbrauchs- und Abhängigkeitspontenzial (Schwan et al., 2010). Insgesamt fehlen Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Therapiesicherheit. Je nach Indikationsgebiet scheinen etwa das Antikonvulsivum Carbamazepin (eventuell auch Gabapentin) oder das Trizyklikum Amitriptylin häufig die geeigneteren Therapiealternativen zu Pregabalin zu sein.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
🔴	nur eine von mehreren Therapieoptionen bei verschiedenen Indikationen	🔴	wenige Vergleichsdaten mit anderen Wirkstoffen, die auf eine eher ungünstige Nutzen-Schaden-Relation hinweisen	🔴	zum Teil deutlich teurer als die meisten Alternativen
⚪		⚪		⚪	
⚪		⚪		⚪	

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?

Handbuch Medikamente (9. Auflage)	a-t-Bewertung
Auch geeignet	Variante ohne besonderen Stellenwert

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Therapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Pregabalin	1 x täglich 300 mg	365	870,27 €
Vergleichstherapie[a)]			
Amitriptylin	1 x täglich 75 mg	365	103,37 €
Carbamazepin	1 x täglich 300 mg	365	61,67 €
Gabapentin	1 x täglich 1.200 mg[1]	365	379,58 €

*) pro Patient pro Jahr **) Stand Lauer-Taxe 15.02.2014 [1]laut FI auf drei Einzelgaben verteilt

Tabelle 14: Jahrestherapiekosten von Lyrica® gegenüber zweckmäßiger Vergleichstherapie.

8 Stratifizierende Medizin: Potenziale und Grenzen

8.1 Begriffsbestimmungen

Eine der zentralen Herausforderungen in der Medizin ist es, für jede Patientin und jeden Patienten bei der Behandlung das höchstmögliche Maß an therapeutischer Wirksamkeit bei gleichzeitiger Minimierung der Nebenwirkungen zu erreichen. Da aber Patientinnen und Patienten nicht alle die gleichen (genetischen) Merkmale aufweisen, sollen individuelle Unterschiede auch in der Medizin ausreichend berücksichtigt werden. Gerade im Bereich der Krebsmedizin ist es wünschenswert, nicht ungezielt mit Zytostatika auch viele gesunde Zellen zu treffen, sondern onkologische Arzneimittel „zielgerichtet" vor allem in Tumorzellen wirken zu lassen („*Targeted Therapy*").[1]

Unter dem Schlagwort „**personalisierte Medizin**" (oder dem teilweise synonym zu diesem Ausdruck verwendeten Begriff „**individualisierte Medizin**") wird eine Medizin propagiert, die sich an individuellen Merkmalen des Erkrankten orientiert, um Prädiktion[2], Therapie und Prognose möglichst passgenau auf den Patienten auszurichten (Deutscher Ethikrat, 2012). Das Positionspapier der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW, 2012) versteht unter dem Begriff „**individualisierte Medizin"** ein medizinisches Vorgehen, bei dem die Daten eines Individuums auf molekularer Ebene erhoben und diese mit Mitteln der Informationstechnologie im Hinblick auf eine individualisierte Prognosestellung, Beratung und/oder Therapie eben dieses Individuums ausgewertet werden. Die Begriffe „personalisiert" und „individualisiert" suggerieren allerdings eine Therapie, die präzise zugeschnitten ist auf das zu behandelnde Individuum – dies ist jedoch in der heutigen Medizin in der Regel nicht der Fall und auch nicht gemeint (Abbildung 56). Auch bedeutet „personalisierte Medizin" nicht, dass der Arzt verstärkt individuelle Bedürfnisse der Patienten berücksichtigt bzw. ein „persönlicheres" Verhältnis zu ihnen aufbaut (Browman et al., 2011). Grundsätzlich sollen sich alle diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen nicht erst seit heute an der besten verfügbaren Evidenz, sondern auch an individuellen Merkmalen des Patienten und, unter dem Aspekt der Angemessenheit, dessen Wünschen im Sinne einer Patientenautonomie orientieren (Ludwig, 2012a). Vielmehr ist eine Medizin gemeint, bei der bestimmte Untergruppen identifiziert werden, auf welche die Therapie ausgerichtet ist. Dies wird auch in der Definition von Schleidgen et al. (2013) deutlich: „Personalized medicine seeks to improve stratification and timing of health care by utilizing biological information and biomarkers on the level of molecular disease pathways, genetics, proteomics as well as metabolomics". Daher entspricht in der medizinischen Versorgung der Begriff (biologisch) **stratifizierende Medizin** (oder stratifizierte Medizin) eher der Realität (Windeler, 2011; vdek, 2014) und ist daher aus unserer Sicht vorzuziehen.

Weitergefasst stellt auch die **Gendermedizin** eine Form der Stratifizierung dar, bei der dann die beiden Geschlechter die Straten bilden (Deutscher Ethikrat, 2012). Im Rahmen der Gendermedizin werden geschlechtsspezifische Unterschiede berücksichtigt, wenn es um Diagnostik, Therapie und Prävention von Erkrankungen geht. Dies wäre die allgemeinste Form einer stratifizierenden Medizin. Erst wenn die jeweiligen Straten wirklich nur noch aus einzelnen Personen bestehen würden, erscheint der Begriff „individualisiert" angebracht (Corander et al., 2012).

---

[1] Eine wirklich zielgerichtete Therapie gibt es in der Onkologie in der Regel nicht, da nicht ein Gen (als „Ziel") in Tumorzellen zum bösartigen Wachstum führt, sondern typischerweise etwa 2-8 „Driver-Mutationen" (Vogelstein et al., 2013).

[2] Prädiktion = Abschätzung des Krankheitsrisikos

Abbildung 56: „Personalisierte“ Medizin: Von „*One Drug Fits all*“ bis „individualisiert“ (Eigene Darstellung)

In der Regel wird die Stratifizierung mit Hilfe von Biomarkern durchgeführt (vgl. Kapitel 8.2). Aus diesem Grund wäre der präzise Ausdruck „**Biomarker-basierte Medizin“** als Synonym zur stratifizierenden Medizin geeignet. Diese ist in der heutigen Medizin am häufigsten im Kontext der „personalisierten Medizin“ gemeint. Soll verdeutlicht werden, dass sich die stratifizierende Medizin an ererbten genetischen Eigenschaften orientiert, ist auch der Begriff „**Genom-basierte Medizin“** verwendbar.

Einer wirklichen Individualisierung entsprechen die **therapeutischen Unikate**, also für einzelne Personen maßgeschneiderte therapeutische Interventionen. Hierunter fallen beispielsweise autologe Zelltherapien, die unter Zuhilfenahme körpereigener Zellen durchgeführt werden. Im Medizinproduktebereich versteht man darunter auch individuelle nach dem *Rapid-Prototyping*-Prinzip gefertigte Prothesen oder Implantate (Hüsing et al., 2008). Zudem ist der neue Ansatz der **aktiv personalisierten Immuntherapie** (APVACs, *Active Personalized Vaccines*) im Zusammenhang mit individualisierter Medizin zu nennen, auch wenn dieser noch nicht im klinischen Alltag angekommen ist. Hierunter versteht man eine Impfung (Vakzinierung) gegen Krebs. Bei den APVACs bestimmt sich die Zusammensetzung eines Vakzins (insbesondere Tumorvakzine) durch vorhergehende Biomarker-Tests. Die für die Bildung des Vakzins nötigen Peptide entstammen dann beispielsweise einem Peptid-*Warehouse* (Britten et al., 2013). Eine solche aktiv personalisierte Medizin befindet sich jedoch noch im Entwicklungsstadium und wird derzeit in der allgemeinen klinischen Praxis noch nicht angewendet. Zudem lässt sich darüber streiten, ob die Begrifflichkeiten „personalisiert“ und „individualisiert“ zu weit gehen, weil nicht die Person bzw. die Persönlichkeit oder Individualität eines Menschen angesprochen wird, sondern lediglich die Biomarker des jeweiligen Menschen gemeint sind (Raspe, 2012).

Die „personalisierte“ (oder „individualisierte“) Medizin bezeichnet ein medizinisches Vorgehen, bei dem die Daten eines Individuums auf molekularer Ebene erhoben (z.B. Biomarker in Tumorzellen) und diese mit Mitteln der Informationstechnologie im Hinblick auf eine individualisierte Prognosestellung, Beratung und/oder Therapie eben dieses Individuums ausgewertet werden. Die Bezeichnung „personalisiert“ ist jedoch missverständlich: Meistens handelt es sich um eine stratifizierende Medizin, da in der Regel nicht einzelne Individuen, sondern bestimmte Subgruppen (Straten) angesprochen werden, die einen gemeinsamen Biomarker aufweisen (Biomarker-basierte Medizin).

8.2 Biomarker

Das US-amerikanische *National Institute of Health* (NIH) definiert Biomarker als Parameter, mit denen sich eine Eigenschaft objektiv messen lässt, um sie als Indikator für normale biologische oder krankhafte (pathogene) Prozesse oder pharmakologische Antworten auf eine therapeutische Intervention heranzuziehen (Biomarkers Definitions Working Group, 2001). Als (dynamische) Parameter reagieren sie auf Änderungen im Krankheitsprozess, auf Umgebungseinflüsse und häufig auch auf Arzneimitteltherapien (Dingermann, 2012). Biomarker kennt man im Prinzip schon seit der Antike. So wurde früher die Erkrankung Diabetes (Zuckerkrankheit) unter anderem über den süßen Uringeschmack (Glucose-Test) diagnostiziert. Heutzutage versteht man unter dem Begriff „Biomarker“ in der Regel biologische Merkmale, die beispielsweis aus dem Blut bestimmt werden, molekulare Veränderungen in Tumorzellen, im Bereich der Pharmakogenetik auch bestimmte Gensequenzen oder Mutationen im Erbgut des Menschen, die Informationen über den Zustand des Organismus liefern.

Während „klassische“ Biomarker aus dem Blut, wie z.B. Leberenzyme, Glucose, Cholesterin oder Blutgerinnungsfaktoren, nach wie vor eine große Rolle in der Diagnostik spielen, werden im Zusammenhang mit modernen Arzneimitteltherapien zunehmend auch DNA-Sequenzen, RNA-Kopienzahlen und Genexpressionen in molekularbiologischen Verfahren bestimmt. Wichtige Bausteine im Körper, wie z.B. Enzyme, sind polymorph. Das heißt, sie kommen durch genetische Variation (z.B. durch Mutationen) in verschiedenen Ausprägungen vor. Diese Genpolymorphismen können beispielsweise die Verstoffwechselung von Arzneimitteln beeinflussen und damit eventuell auch die Wirksamkeit einer Therapie. So sind in der öffentlich zugänglichen *Pharmacogenomics Knowledge Base* (PharmGKB) (www.pharmgkb.org) sämtliche Gene und Mutationen aufgeführt, von denen man weiß, dass sie in irgendeiner Form mit pharmazeutischen Wirkstoffen interagieren könnten. Im Jahr 2003 empfahl die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde *Food and Drug Administration* (FDA) die Erhebung von pharmakogenetischen Daten in klinischen Studien (Frueh et al., 2008). Solche Daten wurden in den letzten Jahren vermehrt berücksichtigt und mittlerweile befindet sich eine ganze Reihe von Arzneimitteln auf dem Markt, bei denen das Testen von Biomarkern für eine stratifizierende Arzneimitteltherapie nicht nur empfohlen, sondern in der jeweiligen Fachinformation (oder *Summary of Product Characteristics*) auch vorgeschrieben ist (Tabelle 15). Das heißt, bevor ein Arzneimittel zum Einsatz kommt, muss der Arzt zum Beispiel bei seinem Patienten überprüfen, ob dieser im Tumorgewebe eine bestimmte Mutation oder Überexpression eines Gens aufweist. Die Identifizierung von Patientensubgruppen anhand von Biomarkern in Zulassungsstudien für neue Arzneimittel wird inzwischen sogar von regulatorischen Behörden wie der *European Medicines Agency* (EMA) gefordert (EMA, 2012). Heute sind z.B. Onkologen häufig gezwungen, in der Krebsmedizin sehr teure Arzneimittel wie Avastin® (Bevacizumab), Sutent® (Sunitinib), Nexavar® (Sorafenib) oder Votrient® (Pazopanib) einzusetzen, ohne genau zu wissen, für welche Patientensubgruppen diese „zielgerichteten“ Wirkstoffe einen (häufig leider nur geringen) Nutzen besitzen (Ludwig, 2012b).

Es lassen sich drei Arten von Biomarkern unterscheiden (Dingermann, 2012; Ludwig, 2012a; Majewski & Bernards, 2011):

- Ein **prognostischer Biomarker** erlaubt es, bei einzelnen Patienten Aussagen über den zu erwartenden Krankheitsverlauf zu treffen. Mit ihm können Patienten mit einem hohen Risiko für Rezidive (Rückfälle) identifiziert werden, die dann gegebenenfalls intensiver medikamentös oder auch strahlentherapeutisch zu behandeln sind als Patienten ohne einen solchen Biomarker.
- Ein **prädiktiver Biomarker** erlaubt es, bei einzelnen Patienten das Ansprechen auf spezielle Arzneistoffe vorherzusagen.
- Ein **pharmakodynamischer/pharmakokinetischer Biomarker** erlaubt es, individuelle Variationen in der Pharmakokinetik (z.B. Verteilung, Verstoffwechselung von Arzneimitteln im Körper) zu erkennen und so eine für den einzelnen Patienten geeignete Dosis des jeweiligen Arzneimittels zu ermitteln.

Beispiele von diagnostischen Tests für prognostische Biomarker sind unter anderem Oncotype® DX, EndoPredict®, MammaPrint® oder Femtelle®. Diese analysieren prognostisch relevante Expressionsmuster von verschiedenen Genen oder andere molekularbiologische Faktoren und können Rückschlüsse über den Verlauf der Erkrankung liefern. Teilweise werden sie auch zusätzlich in prädiktiver Absicht eingesetzt, um ein Ansprechen bestimmter Medikamente vorauszusagen. So können beispielsweise mit dem 21 Gene analysierenden Test Oncotype® DX Frauen mit einem spezifischen hormonempfindlichen Brustkrebstyp erkannt werden, die dann eventuell von einem bestimmten Therapieschema profitieren könnten. Mit dem 70-Gen-Test MammaPrint® soll sich das Risiko für Fernmetastasen bei Brustkrebs-Patientinnen ermitteln lassen. Mit Femtelle® ist eine quantitative Bestimmung der Proteine uPA (Urokinase-Typ Plasminogen Aktivator) und PAI-1 (Plasminogen Aktivator Inhibitor-1) im Tumorgewebe möglich, die Informationen über das Risiko für einen Krankheitsrückfall liefern können. Da ein großer Teil der Patientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko von einer Chemotherapie möglicherweise nicht profitiert, ist es von besonderem Interesse, über einen prädiktiven Marker diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Nutzen von der Chemotherapie haben werden bzw. nicht davon profitieren werden. Erhöhte uPA/PAI-1-Konzentrationen im Tumor sollen für einen ungünstigen Krankheitsverlauf sprechen, bei einer niedrigen uPA/PAI-1-Konzentration ist eventuell keine adjuvante Chemotherapie nötig. Aus diesem Grund beauftragte der G-BA das IQWiG mit der Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zur „Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 durch ELISA-Test in Tumorgewebeextrakten zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie beim primären Mammakarzinom, welches einem intermediären Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation zugeordnet wird“ (G-BA, 2012r). Der EndoPredict®-Test analysiert acht Gene, die das Tumorwachstum beeinflussen und stellt eine Option bei postmenopausalen, Hormonrezeptor-positiven und HER2-negativen Patientinnen dar, die mit einer Hormontherapie behandelt wurden. Mit EndoPredict® sollen sich, wie beim uPA/PAI-1–Test, Patientinnen mit sehr guter Prognose identifizieren lassen, die potenziell keine weitere adjuvante Chemotherapie benötigen (Filipits et al., 2011). Die Organkommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie stellte auf Basis retrospektiver Daten für die validierten Genexpressionstests Oncotype® DX und EndoPredict® den höchsten Evidenzgrad (Level-of-Evidence 1, AGO +) fest, sofern kein Lymphknotenbefall (N0) vorliegt. Sie weisen jedoch auf die kontroverse Diskussion zur wissenschaftlichen Belastbarkeit der Daten hin und empfehlen die Anwendung bei Patientinnen nur dann, wenn alle anderen Kriterien keine Therapieentscheidung zulassen (AGO, 2014). Die AGO kommt in ihrer Bewertung von prognostischen Biomarker-Tests ins-

gesamt zum Schluss, dass der routinemäßige Einsatz von Genexpressionstests derzeit nicht generell empfohlen werden kann. Auch wenn die Rückfallprognose gut ermittelbar ist, lässt sich daraus ohne geeignete kontrollierte Studien noch nicht zweifelsfrei ableiten, ob bei Patientinnen eine Chemotherapie durchgeführt werden sollte oder darauf verzichtet werden kann. Der Einsatz solcher Tests sollte prioritär innerhalb von prospektiven Studien erfolgen (Scharl, 2012). Veröffentlichungen von Ergebnissen aus solchen Studien, die weitere Erkenntnisse liefern könnten, werden in den nächsten Jahren erwartet. Prognostische Tests sind generell nur dann ethisch vertretbar, wenn sie therapeutische Konsequenzen ermöglichen oder eine Krankheitsprognose positiv beeinflussen können.

Tabelle 15 führt alle 27 in Deutschland marktverfügbaren Wirkstoffe auf, bei denen ein solcher Test gemäß den jeweiligen Fachinformationen vor dem Einsatz des Arzneimittels durchzuführen ist. In den meisten Fällen ist der Einsatz des Arzneimittels nur dann angezeigt, wenn der diagnostische Test vor der Behandlung ein positives Ergebnis zeigte und der Biomarker, also etwa eine bestimmte molekulare Veränderung in den Tumorzellen, vorhanden ist. Aber es ist wie bei Everolimus auch der Fall möglich, dass ein Einsatz an das Fehlen von Biomarkern gekoppelt ist: Das Medikament kann gemäß der Zulassung dann zum Einsatz kommen, wenn die Brustkrebszellen Hormonrezeptor-positiv, aber HER2-negativ sind. Es kann ebenfalls sein, dass ein entsprechender Biomarker nur bei einem kleinen Anteil der Erkrankten vorkommt (z.B. Ivacaftor zur Mukoviszidose-Therapie bei G551D-Mutation, die nur bei ca. 4 % der Patienten vorkommt) oder fast alle Patienten betrifft (beispielsweise Imatinib zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML) mit BCR-ABL Fusionsgen (Philadelphia-Chromosom), das bei ca. 90-95 % in den Leukämiezellen nachweisbar ist. Selten sind diese Biomarker sowohl von prädiktiver als auch von prognostischer Bedeutung, beispielsweise ist dies beim Wachstumsfaktor-Rezeptor HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)* der Fall. Mit ihm lassen sich Aussagen treffen über das Ansprechen auf einen gegen HER2 gerichteten monoklonalen Antikörper (Trastuzumab) sowie über den weiteren Krankheitsverlauf bei Patientinnen (und Patienten) mit Brustkrebs. Eine HER2-Überexpression wird bei etwa 15-25 % der Brustkrebs-Patientinnen und -Patienten in den Tumorzellen nachgewiesen. Unbehandelt bedeutet die HER2-Überexpression einen aggressiven Verlauf mit häufigen Rückfällen (Rezidiven). In der adjuvanten Brustkrebstherapie (= Einsatz nach operativer Tumorentfernung) ist der Nutzen von Trastuzumab bei Patientinnen mit HER2-Überexpression anhand eines verbesserten Gesamtüberlebens, um etwa 4 nach 5 bis 10 Jahren, nachgewiesen (Perez et al., 2011). Auf der anderen Seite sind noch wichtige Fragen zum Einsatz von Trastuzumab offen: So ist beispielsweise aufgrund des verwendeten Studiendesigns unklar, ob möglicherweise HER2-negative Patientinnen und Patienten ebenfalls von Trastuzumab profitieren könnten und über welchen Zeitraum der Wirkstoff verabreicht werden sollte. Zudem sind derzeit prädiktive Biomarker nicht bekannt, die die Subgruppe der HER2-positiven Patientinnen (und Patienten) (etwa 50 %) identifizieren, die von der adjuvanten Trastuzumab-Behandlung nicht profitieren (Ludwig, 2012a; Hayes, 2011). Die Wissenschaft ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch weit davon entfernt, die prädiktive Bedeutung nachgewiesener genetischer Variationen für die Arzneimitteltherapie genau zu verstehen. Immerhin 9 (33,3 %) der 27 in Tabelle 15 aufgeführten Wirkstoffe aus dem Bereich der Biomarker-basierten Medizin bewertete das arzneimittel-telegramm/Arzneimittelkursbuch als „Mittel der Wahl“ oder „Mittel der Reserve“ („grün“), darunter war trotz der beschriebenen Unsicherheiten auch Trastuzumab. Weitere 6 wurden als „Varianten ohne besonderen Stellenwert“ bezeichnet („gelb“). 4 Wirkstoffe erhielten hingegen die Bewertung „umstrittenes“ oder „zweifelhaftes Therapieprinzip“, und zwar die Krebswirkstoffe Cetuximab, Lapatinib, Nilotinib und Panitumumab. Für 8 Wirkstoffe lag bislang keine entsprechende Bewertung vor (Tabelle 15).

Wirkstoff (Handelsname)	Zugelassene Indikation	Diagnostischer Pflichttest	Anteil Erkrankter mit Biomarker	Wirkstoff-bewertung*
Abacavir (Trizivir® u.a.)	HIV/AIDS (1999)	Test auf Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels (erhöht Risiko für Überempfindlichkeit)	ca. 5 %	
Afatinib (Giotrif®)	nicht-kleinzelliger Lungenkrebs (2013)	Test auf aktivierende Mutation der EGFR (epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinase	ca. 10-15% (in Europa)	–
Anastrozol (Arimidex® u.a.)	Brustkrebs (1996)	Test auf Hormonrezeptor-positive Brustkrebszellen (nicht nötig bei fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs)	ca. 70%	
Arsentrioxid (Trisenox®)	akute Promyelozyten-leukämie (2002)	Test auf Vorhandensein des Promyelozytenleukämie-/ Retinsäurerezeptor-alpha (PML/RAR-alpha) Gens	ca. 5-8% der Patienten mit akuter myeloischer Leukämie	
Bosutinib (Bosulif®)	chronisch myeloische Leukämie (CML) (2013)	Test auf BCR-ABL (Philadelphia-Chromosom)	ca. 90-95% der CML-Patienten	–
Brentuximab vedotin (Adcetris®)	bestimmte Lymphome (2012)	Test auf CD30-Expression auf den Tumorzellen (erfolgt bei Erstdiagnose)	ca. 95%	–
Cetuximab (Erbitux®)	Darmkrebs (2004)	Test auf nicht-mutiertes (Wildtyp) KRAS-Gen	ca. 60%	
Crizotinib (Xalkori®)	Nicht-kleinzelliger Lungenkrebs (2012)	Test auf Vorhandensein des Fusionsgens Echinoderm microtubuleassociated protein-like 4 anaplastic lymphoma kinase (EML4-ALK)	ca. 3-5%	–
Dabrafenib (Tafinlar®)	malignes Melanom (Hautkrebs) (2013)	Test auf BRAF-V600 Mutation im Tumorgewebe	ca. 50%	–
Dasatinib (Sprycel®)	akute lymphatische Leukämie (ALL) (2006)	Test auf BCR-ABL (Philadelphia-Chromosom)	ca. 30% der ALL-Patienten	
Erlotinib (Tarceva®)	bestimmte Lungenkrebsformen (2005)	Test auf aktivierende Mutationen der EGFR (epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinase	ca. 10-15%	
Everolimus (Afinitor®/ Votubia®)	Brustkrebs (2004)	Bei Brustkrebs: Test auf Hormonrezeptor-positive Tumor-zellen und negative HER2/neu-Expression	ca. 70% Hormon-rezeptor-positiv, ca. 75-85% HER2-negativ	
Exemestan (Aromasin® u.a.)	Brustkrebs (2000)	Test auf Östrogenrezeptor-positive Brustkrebszellen	ca. 70-75%	
Fulvestrant (Faslodex®)	Brustkrebs (2004)	Test auf Östrogenrezeptor-positive Brustkrebszellen	ca. 70-75%	
Gefitinib (Iressa®)	Lungenkrebsformen (2012)	Test auf aktivierende Mutationen der EGFR-Tyrosinkinase	ca. 10-15%	
Imatinib (Glivec®)	Leukämieformen (2001)	Test auf BCR-ABL (Philadelphia-Chromosom)	ca. 30% (ALL), ca. 90-95% (CML)	

Wirkstoff (Handelsname)	Zugelassene Indikation (Markteinführung)	Diagnostischer Pflichttest	Anteil Erkrankter mit Biomarker	Wirkstoff-bewertung*
Ivacaftor (Kalydeco®)	Mukoviszidose (2012)	Test auf G551D-Mutation	ca. 4% (in der EU 1.100 Patienten)	–
Lapatinib (Tyverb®)	Brustkrebs (2008)	Test auf HER2-Überexpression	ca. 15-25%	
Letrozol (Femara® u.a.)	Brustkrebs (1997)	Test auf Hormonrezeptor-positive Brustkrebszellen	ca. 70%	
Maraviroc (Celsentri®)	HIV/AIDS (2007)	Test auf Kombinationstherapie-resistente, an den CCR5-Rezeptor andockende CCR5-trope HI-Viren	k. A.	
Nilotinib (Tasigna®)	CML (Leukämieform) (2008)	Test auf BCR-ABL (Philadelphia-Chromosom)	ca. 95%	
Panitumumab (Vectibix®)	Darmkrebs (2008)	Test auf nicht-mutiertes (Wildtyp) KRAS-Gen	ca. 60%	
Pertuzumab (Perjeta®)	Brustkrebs (2013)	Test auf HER2-Überexpression	ca. 15-25%	–
Ponatinib (Iclusig®)	ALL (Leukämieform) (2013)	Test auf BCR-ABL (Philadelphia-Chromosom)	ca. 30%	–
Toremifen (Fareston®)	Brustkrebs (2012)	Test auf Östrogenrezeptor-positive Brustkrebszellen	ca. 70-75%	
Trastuzumab (Herceptin®)	Brustkrebs u.a. (2000)	Test auf HER2-Überexpression bei Brustkrebs	ca. 15-25%	
Vemurafenib (Zelboraf®)	malignes Melanom (Hautkrebs) (2012)	Test auf BRAF-V600 Mutation in den Tumorzellen	ca. 50%	

*) Hierbei handelt es sich um die Wirkstoffbewertung der a-t-Arzneimitteldatenbank (atd) (a-t, 2014b) (keine Bewertung eines diagnostischen Tests): Grün = „Mittel der Wahl“ oder „Mittel der Reserve“; Gelb = „Variante ohne besonderen Stellenwert“; Rot = „umstrittenes“, „zweifelhaftes“ oder „überholtes Therapieprinzip“ (Eigene Farbdarstellung).

Tabelle 15: Alle Wirkstoffe mit vorgeschriebenem diagnostischen Test vor der Behandlung (Stand: 05.12.2013) (nach vfa, 2013a)

Biomarker sind Parameter, mit denen sich eine Eigenschaft objektiv messen lässt, um sie als Indikator für normale biologische oder krankhafte (pathogene) Prozesse oder pharmakologische Antworten auf eine therapeutische Intervention heranzuziehen. Es lassen sich prognostische, prädiktive und pharmakokinetische/pharmakodynamische Biomarker unterscheiden.

8.3 Gendiagnostik aus der Apotheke

Die Pharmakogenetik befasst sich mit genetisch bedingten Unterschieden in der Reaktion auf Arzneimittel. Dabei wird davon ausgegangen, dass einige Medikamente aufgrund genetischer Unterschiede (Genpolymorphismen) bei bestimmten Personen stärkere Nebenwirkungen auslösen oder besser wirksam sind, bei anderen Personen hingegen möglicherweise weniger oder gar nicht wirksam sind. Ein zentrales Argument für die Einführung pharmakogenetischer Tests ist die Vermeidung von Nebenwirkungen und damit eine Erhöhung der Arzneimittelverträglichkeit und -therapiesicherheit (Frueh et al., 2008; Kollek et al., 2004; Maliepaard et al., 2013). Mittlerweile werden einige pharmakogenetische Testkits auf dem Markt angeboten, die in Apotheken erhältlich (z.B. STADA Diagnostik; Abbildung 57) oder auch online bestellbar sind (bio.logis PGS). Auf Basis der eingesandten Proben werden von den Anbietern Profile erstellt, die beispielsweise Auskunft darüber geben sollen, welche Arzneimittel aufgrund bestimmter genetischer Merkmale eventuell nicht geeignet sind. In Tabelle 16 sind derzeit verfügbare Testkits mit ihren Preisen gelistet. STADA Diagnostik bietet aktuell im Rahmen einer exklusiven Vertriebsvereinbarung pharmakogenetische Testkits für Clopidogrel, Statine und Tamoxifen an. Beim Clopidogrel-Test wird bestimmt, ob durch eine genetische Variation die Aufnahme (Regulation über P-Glykoprotein) und Verstoffwechselung (über CYP2C19-Enzym) verändert sind (Maßnahme z.B. bei CYP2C19-Funktionsverlust: Wechsel auf alternativen Wirkstoff wie Prasugrel). Auch beim Statin-Test werden Polymorphismen im Hinblick auf Transportproteine sowie des Zielenzyms HMG-CoA-Reduktase analysiert, der Hersteller liefert hier ein Statinprofil („welcher Wirkstoff?“, „welche Dosis?“). Beim Tamoxifen-Test wird die Enzymaktivität von CYP2D6 untersucht, über welches das Brustkrebsarzneimittel im Körper verstoffwechselt wird. Bei erhöhter Enzymaktivität sind toxische Effekte möglich. Bei zu niedriger Aktivität wird das Prodrug Tamoxifen im Körper nicht ausreichend in den für die Wirkung verantwortlichen Metaboliten Endoxifen umgebaut, die Folge ist eine verminderte Wirksamkeit des Arzneimittels. Der Kontrazeptiva-Test („Antibabypille“) untersucht, ob eine Frau ein erhöhtes genetisch bedingtes Thromboserisiko aufweist, und die dann auf orale Kontrazeptiva der älteren Generation ausweichen sollte, wobei diese aus unserer Sicht ohnehin zu bevorzugen sind (Dicheva, 2011).

Abbildung 57: Werbung für DNA-Labortests (links: Labortest von STADA Diagnostik, rechts: Therapiesicherheit Kontrazeptiva von humatrix)

Hersteller/ Unternehmer	Name des Testkits (Markteinführung)	Prädiktiver Test für…	(empfohlener) Abgabepreis
bio.logis	PGS.clopidogrel (15.06.2013)	Therapiesicherheit und -wirksamkeit bei **Clopidogrel**	95,72 Euro zzgl. Versandkosten
bio.logis	PGS.statine (15.06.2013)	Therapiesicherheit und -wirksamkeit bei **Statinen**	95,72 Euro zzgl. Versandkosten
bio.logis	PGS.pharma (01.04.2012)	Therapiesicherheit und -wirksamkeit bei **Clopidogrel**, **Simvastatin** und weiteren Arzneimitteln	295,12 Euro zzgl. Versandkosten
humatrix	Therapiesicherheit Aminoglykoside (01.06.2012)	Therapiesicherheit bei **Aminoglykosiden** (Antibiotika)	80,44 Euro
humatrix	Therapiesicherheit Antidepressiva (15.01.2014)	Therapiesicherheit und -wirksamkeit bei **Antidepressiva**	395,49 Euro
humatrix	Therapiesicherheit Clopidogrel (15.10.2012)	Therapiesicherheit und -wirksamkeit bei **Clopidogrel** (Gerinnungshemmer)	160,88 Euro
humatrix	Therapiesicherheit 5-Fluorouracil (01. 06.2012)	Therapiesicherheit und -wirksamkeit bei **5-Fluorouracil** (Chemotherapie)	180,99 Euro
humatrix	Therapiesicherheit Kontrazeptiva (01. 06.2012)	Therapiesicherheit der **Antibabypille**	80,44 Euro
humatrix	Therapiesicherheit Statine (01. 06.2012)	Therapiesicherheit und -wirksamkeit bei **Statinen** (Cholesterinsenker)	261,43 Euro
humatrix	Therapiesicherheit Tamoxifen (15. 10.2011)	Therapiesicherheit und -wirksamkeit bei **Tamoxifen** (Brustkrebsmedikament)	395,49 Euro
STADA Diagnostik	Clopidogrel Test (15. 04.2013)	Wie entsprechender humatrix-Test (exklusive Vertriebsvereinbarung)	160,88 Euro
STADA Diagnostik	Statine Test (15. 04.2013)	Wie entsprechender humatrix-Test (exklusive Vertriebsvereinbarung)	261,43 Euro
STADA Diagnostik	Tamoxifen Test (15. 04.2013)	Wie entsprechender humatrix-Test (exklusive Vertriebsvereinbarung)	395,49 Euro

Tabelle 16: Pharmakogenetische Tests aus der Apotheke (Daten vom Hersteller und aus der WINAPO Lauer-Taxe, Stand: 15.01.2014)

Darüber hinaus werden von STADA Diagnostik auch einige Schnelltests zur Selbstbestimmung in der Apotheke angeboten (Test auf Antikörper gegen den Helicobacter-pylori-Keim, zur Bestimmung von Glutenunverträglichkeit, zur Bestimmung von Eisenmangel, zur Erkennung nicht sichtbarer Darmblutungen sowie ein Menopause-Selbsttest). Es drängen vermehrt pharmakogenetische Tests in den Markt; mit STADA Diagnostik und den PGS-Testkits von bio.logis wurden in 2013 fünf solcher Tests in den Markt eingeführt. Jedoch mangelt es bislang noch an ausreichenden Daten, die belegen, dass Patienten von einem Einsatz solcher Tests in der Praxis auch wirklich profitieren. Die bisher verfügbare Evidenz weist eher darauf hin, dass der Einfluss von Genpolymorphismen auf patientenrelevante Therapieeffekte zumindest bei den derzeit angebotenen STADA-Diagnostik-DNA-Tests eher gering ist.

***Evidenz für den „Clopidogrel-Test"**: Holmes et al. (2011) suchten in einer Meta-Analyse nach Belegen für eine Assoziation zwischen bestimmten CYP2D6-Genotypen und der Therapiewirksamkeit von Clopidogrel. Diese Substanz wird im Körper über das Enzymsystem CYP2D6 metabolisiert. In den identifizierten Studien gab es zwar Hinweise auf Effekte, die aber deutlich schwächer waren, wenn kleine Studien ausgeschlossen wurden, die eventuell nicht die ausreichende „statistische Power" aufwiesen. Bei ausschließlicher Betrachtung randomisierter kontrollierter Studien zeigte sich gar kein Hinweis mehr auf mögliche Interaktionen hinsichtlich einer eventuellen Veränderung kardiovaskulärer Outcomes oder einem veränderten Blutungsrisiko.*

***Evidenz für den „Statin-Test"**: In der SEARCH-Studie wurde der Einfluss von Polymorphismen des Gens SLCO1B1 auf Statin-induzierte Myopathie untersucht (SEARCH et al., 2008). SLCO1B1 kodiert für den Anionentransporter OATP1B1, der auch für die hepatische Aufnahme von Lipid-senkenden Statinen wichtig ist. In der Studie wurden Genvarianten identifiziert, die mit einem erhöhten Risiko für Statin-induzierte Myopathien eindeutig assoziiert sind. Allerdings zeigt der Blick auf die absoluten Zahlen, dass es unter der Statintherapie relativ selten zu Myopathien kommt (23 von 20.000 mit 40 mg Simvastatin Behandelte). Wie am Beispiel des Wirkstoffs Rifampicin gezeigt, gibt es auch Hinweise darauf, dass andere Transporter bei einem entsprechenden SLCO1B1-Polymorphismus den Transport in die Leber im Sinne einer Kompensation übernehmen können (Niemi et al., 2006). Zumindest in Bezug auf die Myopathie-Verhinderung erscheint der Ressourcenaufwand für eine Gendiagnostik letztlich eher fraglich. Solche Myopathien können auch unabhängig von einer Statinbehandlung auftreten und gelten als beherrschbar.*

***Evidenz für den „Tamoxifen-Test":** Das Enzymsystem CYP2D6 sorgt u.a. für die Umwandlung von Tamoxifen in die (Haupt-)Wirkform Endoxifen. Der Einfluss von Genpolymorphismen dieses Enzymsystems auf die Arzneimitteltherapie wurde in mehreren Studien untersucht, allerdings nicht in prospektiv durchgeführten klinischen Studien. Die Ergebnisse sind heterogen: Regan et al. (2012) analysierten beispielsweise die Relevanz von CYP2D6-Polymorphismen für die adjuvante Brustkrebs-Therapie bei postmenopausalen Frauen retrospektiv und fanden keine Assoziation der unterschiedlichen CYP2D6-Metabolisierungs-Typen (Langsam-Metabolisierer, Schnell-Metabolisierer u.a.) mit dem Therapieergebnis „Brustkrebs-freies Intervall", das allerdings auch einen Surrogatparameter darstellt und weniger Aussagekraft als das Gesamtüberleben besitzt (für die es keine Evidenz im Hinblick auf CYP-Polymorphismen gibt). In der Meta-Analyse von Province et al. (2014) fanden die Autoren Hinweise darauf, dass es bei Langsam-Metabolisierern („poor metabolizer") bei Anlegen strikter Einschlusskriterien (Tamoxifen 20 mg/pro Tag über 5 Jahre und Östrogenrezeptor-positiver Status) zu einem verbesserten progressionsfreien Überleben kommt. Für die „real-life"-Situation mit weniger enggefassten Kriterien, gab es allerdings keine klaren Hinweise mehr darauf, dass ein CYP2D6-Polymorphismus mit einem veränderten Ansprechen auf die Tamoxifen-Behandlung assoziiert ist. Deshalb forderten die Autoren zu Recht Daten aus prospektiven Studien, die eine größere Aussagekraft haben als retrospektive Auswertungen von Studien, die zu anderen Forschungszwecken durchgeführt wurden.*

Das Zusammenspiel von Genen, Umwelteinflüssen und der Arzneimitteltherapie ist komplex und heutzutage vielfach noch gar nicht im Einzelnen bekannt (Gerlinger et al., 2012; Longo, 2012). Einige durch Genpolymorphismen entstandene Funktionsbeeinträchtigungen bei der Verstoffwechselung von Arzneimitteln werden möglicherweise auch durch andere Strukturen (z.B. andere Enzyme) kompensiert. „Herkömmliche" medizinische Maßnahmen erscheinen häufig effizienter: Beispielsweise sollten im Falle der Antibabypille von vornherein orale Kontrazeptiva mit älteren, bewährten Gestagenen eingesetzt werden, die ein geringeres Thromboembolierisiko aufweisen (Dicheva, 2011). In

diesem Fall kann auf einen Biomarker, der hier das genetische Thromboserisiko anzeigen soll, verzichtet werden. Auch für die Statine ist es fraglich, ob hier ein pharmakogenetischer Test zur Vermeidung von Komplikationen (Myopathien) sinnvoll ist, da solche Nebenwirkungen selten sind und auch ohne Statine auftreten können. Eine bessere Strategie könnte darin bestehen, die Notwendigkeit einer Lipidsenker-Verordnung zu prüfen und, sofern ein Lipidsenker angezeigt ist, Simvastatin nur in der Standarddosierung von 40 mg (nicht 80 mg) einzusetzen, Patienten für das Auftreten muskulärer Nebenwirkungen zu sensibilisieren und gelegentlich Bluttests (Creatininkinase) durchzuführen. Ein Biomarker-Test kann hier auch dazu führen, dass sich Patienten in falscher Sicherheit wiegen („laut Gen-Test kann mir nichts passieren, bei den Beschwerden muss es sich um einen Muskelkater handeln"). Beim „Tamoxifen-Test" sollte bedacht werden, dass der Anteil des Metaboliten von Tamoxifen, das Endoxifen, nach der Gabe von Tamoxifen im Blut bestimmt werden kann und dadurch erkennbar wird, ob die Patientin das Tamoxifen ausreichend metabolisieren kann. Vorhergehende Tests sind deshalb gar nicht unbedingt erforderlich – dieser Weg erscheint auch wirtschaftlicher als die „großflächige" Anwendung eines Tamoxifen-Tests.

Mittlerweile lassen sich pharmakogenetische Testkits auch in Apotheken oder online erwerben, die mit dem Ziel der Erhöhung der Therapiesicherheit und –wirksamkeit bei bestimmten Arzneimitteln vermarktet werden. Die Anbieter liefern nach Probeneinsendung Profile zu den vorhandenen genetischen Merkmalen, die beispielsweise Aufnahme und Verstoffwechselung von Arzneimitteln beeinflussen und geben darauf basierend Empfehlungen für eine geeignete Dosis oder einen geeigneten Wirkstoff. Der kritische Blick auf die bisher verfügbaren Studiendaten zeigt jedoch, dass die Einflüsse der untersuchten Genpolymorphismen auf patientenrelevante Therapieeffekte gering bis nicht vorhanden sind. Teilweise sind patientenrelevante Endpunkte nicht einmal ausreichend untersucht. Vielfach ist derzeit das komplexe Zusammenspiel von Genen, Umwelteinflüssen und der Medikation noch nicht ausreichend bekannt, um einen routinemäßigen Einsatz solcher Tests zu empfehlen.

8.4 Wie gut ist ein diagnostischer Test?

Der Begriff „diagnostischer Test“ deutet nicht nur auf einen Labortest hin. Vielmehr wird diese Bezeichnung generell im Kontext von klinischen Untersuchungen, bildgebenden Verfahren oder bestimmten Befundkonstellationen verwendet, wenn diese dazu dienen, eine Krankheit oder einen Zustand zu diagnostizieren bzw. differentialdiagnostisch abzugrenzen (Fletcher & Fletcher, 2005). Um nun herauszufinden, wie gut solch ein Test ist, selbstverständlich kann hier auch ein im Labor durchgeführter prädiktiver Biomarker-Test und auch ein Selbsttest aus der Apotheke gemeint sein, sollte man einen solchen Test idealerweise mit dem Goldstandard (Referenztest) vergleichen. Dieser hat die zum gegenwärtigen Zeitpunkt höchste ausgewiesene Zuverlässigkeit. Solch ein Goldstandard kann ein besserer Test oder ein anderes Untersuchungsverfahren sein. Häufig sind solche Goldstandards nicht etabliert bzw. teuer oder nur aufwändig durchführbar (wie z.B. Biopsien, Probeexzisionen). Im Falle des sowohl prognostischen als auch prädiktiven Biomarkers HER2 bei Brustkrebs schlugen Wissenschaftler auch das Ansprechen des Tumors auf Trastuzumab als „wahren“ Goldstandard vor (Giltnane et al., 2008). Eine solche Goldstandard-Referenz ist nötig, um die Güte des zu validierenden Tests zu überprüfen. Der Test selbst kann entweder ein positives (Zustand/ Krankheit vorhanden) oder negatives Ergebnis (Zustand/Krankheit nicht vorhanden) liefern. Es existieren allerdings insgesamt vier mögliche Ergebniskonstellationen, wobei zwei falsch und zwei richtig sind. Ist der Test positiv und sind die Krankheit bzw. der Zustand tatsächlich vorhanden, so ist das Ergebnis richtig-positiv (a). Fällt der Test negativ aus, die Krankheit bzw. der Zustand sind aber vorhanden, so ist der Test falsch-negativ (c). Ist der Test negativ und die Krankheit nicht vorhanden, so ist das Ergebnis richtig-negativ (d). Fällt der Test hingegen positiv aus, die Krankheit ist aber nicht vorhanden, so ist das Ergebnis falsch-positiv (b) (Tabelle 17).

	Referenztest/Wahrheit		
Ergebnis des Tests	Zustand/Krankheit vorhanden	Zustand/Krankheit nicht vorhanden	
Test positiv	Richtig positiv a	Falsch positiv b	a+b
Test negativ	Falsch negativ c	Richtig negativ d	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

Tabelle 17: Vier-Felder-Tafel bei diagnostischen Tests

- Sensitivität = a/(a+c) = Richtig positive Rate = Anteil der Personen mit der Krankheit, bei denen das Testergebnis positiv ausfällt.
- Spezifität = d/(b+d) = Richtig negative Rate = Anteil der Personen ohne die Krankheit, bei denen das Testergebnis negativ ausfällt.
- Positiver prädiktiver Wert (PPV) = a/(a+b) = Rate der richtig positiven Ergebnisse = Anteil der Personen mit positivem Testergebnis, bei denen die Krankheit tatsächlich vorliegt.
- Negativer prädiktiver Wert (NPV) = d/(c+d) = Rate der richtig negativen Ergebnisse = Anteil der Personen mit negativem Testergebnis, bei denen die Krankheit nicht vorliegt.

- Prävalenz = a+c/(a+b+c+d) = Anteil der Personen mit der Krankheit, bezogen auf die gesamte betrachtete/getestete Population.

Der positive prädiktive Wert (PPV) und der negative prädiktive Wert (NPV) sind abhängig von der Prävalenz der Erkrankung. Alle Anteile (Prävalenz, Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert) können Werte zwischen 0 und 1 annehmen, bei einer Multiplikation mit 100 sind auch Prozentangaben möglich.

Beispiel: Darmkrebs-Schnelltest für verstecktes (okkultes) Blut im Stuhl
In Deutschland betrifft jede siebte Krebserkrankung den Darm. Im Jahr 2010 lag die standardisierte Erkrankungsrate für Darmkrebs bei 57,8 (Männer) bzw. 36,8 (Frauen) je 100.000 Personen (RKI & GEKID, 2013). Das Vorkommen von Blut im Stuhl kann einen Hinweis auf die Erkrankung liefern, reicht für eine abschließende Diagnose jedoch nicht aus. Wenn nun ein Schnelltest auf okkultes Blut im Stuhl eine Sensitivität von 0,715 bzw. 71,5 Prozent und eine Spezifität von 0,982 bzw. 98,2 Prozent hat, bedeutet dies: Mit dem Schnelltest können 71,5 Prozent der tatsächlich an Darmkrebs (oder einer Frühform) Erkrankten identifiziert werden, während sich immerhin 28,5 Prozent in falscher Sicherheit wiegen. Unter den sehr vielen tatsächlich Gesunden erhalten 98,2 Prozent nach dem Test die Information, dass sie gesund sind. Bei den restlichen 1,8 Prozent (bei einer großen Population eine nicht unerhebliche Größe) wird allerdings (fälschlicherweise) auf einen Krebsverdacht hingewiesen, obwohl dieser tatsächlich nicht besteht, diese Personen werden also mit einer Fehlinformation vor allem psychisch belastet (nach Razum et al., 2011).

Ideal wären bei einem Test hohe Werte hinsichtlich der Sensitivität, Spezifität und des positiv prädiktiven Wertes. Auch wenn häufig nicht alle drei Punkte gleichermaßen gut erfüllt und in der Praxis oftmals Kompromisse zu machen sind, reicht ein hoher Wert bei lediglich einem dieser Gütekriterien für einen nützlichen Test nicht aus. Beispielsweise ist ein Test, der einen hohen PPV aufweist, nicht per se nützlich, da er unter Umständen nur einen geringen Teil der tatsächlich Betroffenen identifiziert (d.h. eine niedrige Sensitivität aufweist).

Neben den oben genannten Testeigenschaften ist auch die Reproduzierbarkeit relevant: Werden bei stabilen Testkonditionen auch immer die gleichen Ergebnisse produziert? Deswegen sollten in Studien zu diagnostischen Tests auch entsprechende Angaben gemacht werden. Natürlich sollten hierzu auch die Testmethoden explizit beschrieben sein, um sie replizieren zu können (Bucher, 2007).

Kollek et al. (2004) beschrieben für pharmakogenetische Tests folgende Anforderungen, die erfüllt sein sollten und die im Prinzip auch für alle diagnostischen Tests gelten:

- hohe technisch-analytische Validität (Spezifität, Sensitivität, Präzision, Reproduzierbarkeit u.a.)
- hohe klinische Validität (u.a. prädiktiver Wert)
- »Zusatznutzen« zu herkömmlicher Diagnostik
- Resultat muss Handlungsoption für Arzt eröffnen (rationale „therapeutische Konsequenz“)
- überzeugendes Verhältnis Aufwand vs. Schweregrad der möglichen Nebenwirkung (in Abhängigkeit von Häufigkeit der Genvariante und dem Auftreten der Nebenwirkung)
- akzeptable Belastung für Patientinnen und Patienten
- insgesamt vertretbarer Preis.

Ein pharmakogenetischer Test bzw. ein prädiktiver Biomarker-Test ist nur dann von klinisch relevanter Bedeutung, wenn sein prädiktiver Wert hoch ist, er also mit hoher Wahrscheinlichkeit eine bestimmte Reaktion auf die Verabreichung eines Medikamentes vorhersagen kann. Häufig wird der prädiktive Wert von pharmakogenetischen Tests in klinischen Studien jedoch nicht ermittelt (Hüsing et al., 2008). Eine etwas ältere retrospektive Berechnung prädiktiver Werte aus mehreren publizierten klinischen Studien zeigte ernüchternde Ergebnisse (Holtzman et al., 2003): Bei acht untersuchten Tests lag nur in einem Fall die prädiktive Verlässlichkeit bei über 90 %, bei der Hälfte gar unter 50 %. Die Aussage der zuletzt genannten Tests hinsichtlich der Reaktion des Patienten auf ein Medikament würde also nur in jedem zweiten Fall zutreffen. Dies wird nicht durch eine mangelnde technische Qualität des Tests verursacht, sondern liegt daran, dass die Reaktionen auf Medikamente nicht nur durch Gene, sondern durch viele andere Faktoren beeinflusst werden (Hüsing et al., 2008).

Für einen Biomarker-Test stellt sich häufig die Frage, ab wann das Testergebnis als positiv zu werten ist. Bei stetigen Werten wie z.B. einer Genexpression ist es notwendig, eine Zweiteilung in „positiv“ und „negativ“ vorzunehmen, um eine Subgruppe zu identifizieren, die dann beispielsweise mit einem bestimmten Arzneimittel behandelt werden kann (Trusheim et al., 2011). Diese Fragestellung kennen wir unter anderem auch beim Blutdruck. Dieser nimmt stetige Werte an und aus medizinisch-therapeutischen Gründen ist es nötig, einen Schwellenwert („*Cut off*“) zu definieren, ab der vom Bluthochdruck gesprochen werden kann: So liegt heutzutage nach WHO-Definition beim systolischen Blutdruck von 140 mm Hg und einem diastolischen Blutdruck von 90 mm Hg eine arterielle Hypertonie vor.

	Zustand/Krankheit vorhanden	**Zustand/Krankheit nicht vorhanden**
Test-ergebnis positiv	richtig positiv → „Gewinner“ • (frühzeitige) Behandlung • Prävention • möglicherweise verbesserte patienten-relevante Outcomes	falsch positiv → „Verlierer“ • Verunsicherung • überflüssige Folgeunter-suchungen • überflüssige Behandlung (Fehlversorgung) • möglicherweise Schaden für Patienten
Test-ergebnis negativ	falsch negativ → „Verlierer“ • ungerechtfertigtes Sicher-heitsgefühl • unterbliebene/verzögerte Behandlung (evtl. Unter-versorgung) • möglicherweise Schaden für Patienten	richtig negativ → „Gewinner“ • Beruhigung, Verminderung von Angst • Vermeidung von Über- oder Fehlversorgung

Tabelle 18: Mögliche Folgen der Testergebnisse für die getesteten Personen (eigene Darstellung, verändert nach Razum et al., 2011)

Tabelle 18 unterteilt die Testpersonen in Abhängigkeit des Testergebnisses und des tatsächlichen Zustands in „Gewinner“ und „Verlierer“. Dieses von Albrecht Jahn (vgl. Razum et al., 2011) speziell für Screening-Tests entwickelte Konzept beschreibt die Folgen falscher Ergebnisse, und da ein Test in der Regel nie eine hundertprozentige Sensitivität und Spezifität aufweist, somit auch die Risiken diagnostischer Tests überhaupt. Solange die Ergebnisse richtig positiv oder richtig negativ sind, können die getesteten Personen als „Gewinner“ profitieren, z.B. von einer frühzeitigen oder zielgerichteten Therapie, auch wenn das unschöne Ergebnis „Krankheit vorhanden“ per se natürlich nicht als „Gewinn“ zu betrachten ist. Bei falsch negativen Ergebnissen (Testergebnis negativ, Zustand/Erkrankung vorhanden) besteht hingegen ein ungerechtfertigtes Sicherheitsgefühl: Ein problematischer Schaden liegt dann darin, dass notwendige Behandlungsmaßnahmen für den Patienten als Folge dieser Unterversorgung unterbleiben. Aber auch falsch positive Ergebnisse sind problematisch. Liegt bei positivem Testergebnis keine Erkrankung vor, führt dies nicht nur zur Verunsicherung der getesteten Personen, sondern auch zu überflüssigen Folgeuntersuchungen und Behandlungen.

Beispiel Vemurafenib und der BRAF V600-Test

Zelboraf® mit dem Wirkstoff Vemurafenib ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten, die an einem schwarzen Hautkrebs (malignes Melanom) erkrankt sind und deren Melanom nicht mehr durch eine Operation entfernbar ist oder bei denen sich bereits Metastasen gebildet haben (siehe auch Seite 24). Die Zulassung von Vemurafenib ist gekoppelt an die Erhebung des BRAF-V600-Mutations-Status. Hierzu hat die Firma Roche als „Companion Diagnostic“ den Cobas® 4800 BRAF V600-Mutations-Test entwickelt. Aber es existieren auch zahlreiche weitere Methoden, mit denen eine solche Mutation nachgewiesen werden kann. Hierzu zählen die Sanger Sequenzierung, „High-Resolution Melting Analysis“, quantitative Echt-Zeit-PCR, Pyrosequenzierung u. a. (Gonzalez et al., 2013).

Sensitivität der BRAF-V600-Tests

Die Sensitivität beschreibt in diesem Zusammenhang die Fähigkeit des Tests, eine BRAF V600-Mutation zu erkennen, wenn sie tatsächlich vorhanden ist. Bei dem Cobas®-Test wird die Sensitivität mit > 95 % angegeben: Das heißt, in weniger als 5 % der Fälle sind die Testergebnisse falsch negativ (Mutation tatsächlich vorhanden, aber nicht detektiert). Andere seltene Melanom-relevante Mutationen kann dieser Test jedoch nicht erkennen.

Spezifität der BRAF-V600-Tests

Die Spezifität beschreibt in diesem Zusammenhang die Fähigkeit des Tests, eine BRAF V600-Mutation dann auch nicht anzuzeigen, wenn die Mutation nicht vorliegt. Bei dem Cobas®-Test wird die Spezifität mit > 99 % angegeben: Das heißt, in weniger als 1 % der Fälle sind die Testergebnisse falsch positiv (Mutation tatsächlich nicht vorhanden, obwohl Testergebnis positiv). Auch die Methoden der DNA-Konformation und „Melting“-Methoden werden als hochspezifisch beschrieben, Mutationen generell zu erkennen, benötigen aber in der Regel ein zusätzliches DNA-Sequenzierungsverfahren, um eine bestimmte Mutation exakt zu identifizieren (Gonzalez et al., 2013).

Grenzen der Empfindlichkeit

Für die Detektion von Mutationen aus den Proben gibt es Mengenuntergrenzen: So kann der Cobas®-Test eine V600E-Mutation nur dann in einer isolierten DNA mit 5 % betroffenen Allelen zuverlässig erkennen, wenn ausreichend DNA zur Verfügung steht (> 125 ng). Ähnliche Empfindlichkeiten sind auch für andere mutationsspezifische Nachweismethoden und die Echt-Zeit-PCR-Methoden beschrieben. Bei der DNA-Sequenzierung nach Sanger müssen für eine zuverlässige Mutationserkennung mindestens 20 % der Allele mutiert sein (Gonzalez et al., 2013).

Goldstandard

Die Sequenzierung nach Sanger wird häufig als Goldstandard für die Detektion von Mutationen angesehen. Im Gegensatz zu vielen schnellen Screening-Methoden hat diese Methode den Vorteil, dass sie mutierte Genabschnitte exakt identifizieren kann. Für die routinemäßige Anwendung in der klinischen Praxis gibt es allerdings die Nachteile, dass eine Makrodissektion nötig ist, um sicherzustellen, dass eine ausreichende Menge Tumorzellen vorhanden ist und dass der Zeitaufwand insgesamt relativ hoch ist (Richter et al, 2013). Die Testergebnisse hängen letztlich auch vom Anteil der mutierten Genabschnitte, von der Menge DNA in der Probe und beispielsweise auch von der Probenintegrität (Alter der Probe etc.) ab.

Fazit zu den BRAF V600-Tests

Jeder für die Erkennung von BRAF V600E validierte Test kann per se genutzt werden, auch wenn Roche den auf dem Prinzip der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) basierenden Cobas® 4800 BRAF V600 Mutationstest speziell für die Vemurafenib-Testung entwickelt und zugelassen hat. Alle Methoden haben Vor- und Nachteile. Um eine hohe Güte zu gewährleisten, sollte die gewählte Methode aber in jedem Fall über einen Vergleich mit dem Goldstandard validiert sein. Problematisch kann es sein, wenn im Rahmen einer Validierung hinsichtlich der Wahl eines geeigneten Goldstandards kein Konsens herrscht oder eine falsche Referenz gewählt wird.

Mit Testeigenschaften wie Sensitivität, Spezifität und den positiven/negativen prädiktiven Werten lässt sich die Güte eines diagnostischen Tests im Bereich der stratifizierenden Medizin beschreiben. Ideal wären bei einem Test hohe Werte hinsichtlich der Sensitivität, Spezifität und des positiv prädiktiven Wertes. In der Realität werden kaum hundertprozentige Sensitivitäts- und Spezifitätswerte erreicht, somit kann es auch zu falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen kommen, mit einem möglichen Schaden für die getesteten Personen. Diagnostische Tests bergen also auch Risiken. Leider werden Daten zu prädiktiven Werten diagnostischer Tests häufig nicht in geeigneten prospektiven Studien erhoben.

8.5 Möglichkeiten und Grenzen einer Biomarker-basierten Medizin

In den letzten Jahren konnte die Therapie von Tumorerkrankungen nach dem Gießkannenprinzip („*One drug fits all*“ = ein Arzneimittel für alle; individuelle Merkmale werden nicht beachtet) bei bestimmten Patientengruppen durch eine stratifizierende Medizin mit Hilfe der Nutzung von Biomarkern ersetzt werden. Idealerweise werden „zielgerichtete“ Wirkstoffe, beispielsweise Antikörper gegen (Tumor-)Wachstumsfaktor-Rezeptoren, nur noch bei denjenigen Patientinnen und Patienten zum Einsatz kommen, die bestimmte Merkmale (z.B. Überexpression bestimmter Rezeptoren) aufweisen. Somit ist es möglich, entsprechende Wirkstoffe auch wirklich nur bei den Zielgruppen einzusetzen, die aufgrund der prädiktiven Biomarker tatsächlich von dieser zielgerichteten Therapie profitieren können. Ein solcher Ansatz ist nicht nur medizinisch-ethisch, sondern auch ökonomisch sinnvoll. Leider stellt sich die Realität oft genug anders dar.

Verschiedene Hindernisse stehen jedoch derzeit einer Biomarker-basierten Behandlung noch im Wege. Abbildung 58 stellt einige Anforderungen dar, denen stratifizierende Arzneimitteltherapien vor ihrer Einführung in die klinische Praxis genügen müssen. Im Bereich der Onkologie erfolgt zunächst die molekulare Analyse eines Tumors, parallel dazu sind prädiktive Biomarker zu identifizieren. Solche Biomarker müssten dann hinsichtlich der analytischen Validität, der Eignung, prognostisch bzw. therapeutisch relevante Untergruppen zu erkennen, untersucht werden (Ludwig, 2012a). Letzteres sollte im Rahmen von prospektiven randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) erfolgen. Für die Auswahl des Studiendesigns ist hierbei zunächst die Frage wichtig, ob sich die Patientinnen und Patienten mit Hilfe von Biomarkern eindeutig definierten Untergruppen zuordnen lassen und ob für diese bei einer „zielgerichteten“ Therapie ein Zusatznutzen gegenüber einer konventionellen Pharmakotherapie vorliegt (Freidlin et al., 2010). Zudem ist die Fragestellung relevant, ob für die Verwendung solcher Biomarker im speziellen klinischen Kontext auch ausreichend Evidenz vorhanden ist (Ludwig, 2012a). Klinisch am bedeutsamsten sollte nicht die Frage sein, ob ein molekulargenetischer Biomarker Risiken oder Prognosen adäquat abzuschätzen erlaubt, sondern ob er gegenüber etablierten Methoden für die Patientinnen und Patienten einen sicheren Zusatznutzen (z.B. verbessertes Gesamtüberleben, höhere Lebensqualität) und kein zusätzliches Schadenpotenzial aufweist (Raspe, 2012; Kavousi et al., 2012).

- Parallele (prä-)klinische Entwicklung von „zielgerichteten" Wirkstoffen und Biomarkern („companion diagnostics")
- Evaluierung von Biomarkern hinsichtlich a) analytischer Validität, b) Eignung, prognostisch bzw. therapeutisch relevante Untergruppen zu erkennen, c) Verwendung im speziellen klinischen Kontext (ausreichende Evidenz vorhanden?)
- Am vorhandenen Wissen und konkreter Fragestellung orientiertes Design klinischer Studien (z. B. Endpunkte, Randomisierung nur in Untergruppen oder gesamtem Studienkollektiv, prospektive Validierung der klinischen Aussagekraft von Biomarkern)
- Zulassung von Biomarkern durch regulatorische Behörden (z.B. EMA, FDA) mit vergleichbaren strengen Anforderungen wie für Arzneimittel und Medizinprodukte
- Register für klinische Studien mit Biomarkern
- Biobanken mit Tumorgewebe, Tumorzellen, Blut- und Serumproben etc. (u. a. für Validierung von Biomarkern)
- Kontrollierte Einführung von „zielgerichteten" Wirkstoffen in Verbindung mit entsprechenden Biomarkern (z. B. im Rahmen von Phase-IV-Studien), besonders nach beschleunigten Zulassungsverfahren und bei unklarem Nutzen der „zielgerichteten" Wirkstoffe und/oder der zur Stratifizierung herangezogenen Biomarker
- Globale Harmonisierung von Anforderungen an hochwertige klinische Studien zu Arzneimitteln in der Onkologie und stärkere internationale Zusammenarbeit bei diesen Studien

Abkürzungen: EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration

Abbildung 58: Anforderungen an die Implementierung stratifizierender medikamentöser Therapiestrategien in die Klinik (Ludwig, 2012b)

Letztlich ist davon auszugehen, dass es auch in der Praxis der Biomarker-basierten Medizin nicht nur „schwarz" und „weiß" gibt: Häufig werden nicht alle Biomarker-positiven Patienten gleichermaßen von einer stratifizierenden Therapie profitieren und nicht alle Biomarker-negativen werden (gleichermaßen) nicht-profitieren, sondern einige Unter- bzw. Risikogruppen mehr und einige weniger (Windeler & Lange, 2012). Tabelle 19 stellt die Zusammenhänge zwischen Biomarker-Testergebnis, der je nach Ergebnis eventuell erfolgenden Therapieeinleitung sowie dem Ausmaß des Behandlungseffekts dar. Ist tatsächlich ein großer Behandlungseffekt, also eine Verbesserung patientenrelevanter Studienendpunkte wie Gesamtüberleben, höhere Lebensqualität bei Patienten mit positivem Biomarker-Testergebnis im Vergleich zu Biomarker-negativen Patienten vorhanden, erscheint es sicherlich richtig, bei einem ausreichend validen Test eine spezielle („zielgerichtete") Therapie zu beginnen. Abbildung 59 zeigt den Idealfall im Sinne einer Biomarker-basierten Medizin: Die Biomarker-positiven Patienten profitieren von einer neuen Therapie im Gegensatz zu den Biomarker-negativen Patienten, bei denen die herkömmliche Vergleichstherapie mit einer höheren Erfolgsquote verbunden ist. Andererseits ist bei einem negativen Biomarker-Testergebnis und der deswegen ausbleibenden speziellen Therapie auch eine Unterversorgung möglich, wenn der tatsächliche Effekt einer Behandlung groß wäre. Es ist möglich, dass ein Teil der (tatsächlich) Biomarker-negativen Patienten profitiert, dies aber in den durchgeführten Studien auch aufgrund der angewendeten Studiendesigns nicht ausreichend nachgewiesen ist. Möglicherweise stimmt das biologische Modell auch überhaupt nicht: Es besteht keine Interaktion zwischen Biomarker und dem Behandlungseffekt, und sowohl Positiv- wie Negativ-Getestete profitieren gleichermaßen oder gleichermaßen nicht (siehe Abbildung 60). Wenn diese Information aufgrund fehlender Daten nicht bekannt ist, wird Patienten eine Therapie fälschlicherweise vorenthalten (dann wäre ein stratifizierender Biomarker kontraproduktiv). Als Beispiel kann hier Trastuzumab genannt werden: In der zulassungsrelevanten Studie von Romond et al. (2005) wurden lediglich HER2-positive Brustkrebspatientinnen näher analysiert. In späteren Untersuchungen zeigten sich jedoch auch Verbesserungen bei Patientinnen ohne eine Überexpression von HER2 (Mandrekar & Sargent, 2009; Georgoulias et al., 2012). Dies hat sich momentan

jedoch noch nicht in der Zulassung niedergeschlagen. Eine Anwendung von Trastuzumab bei HER2-negativen Patientinnen stellt arzneimittelrechtlich gesehen einen *Off-Label Use* dar (Einsatz außerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete). Ein Grund dafür, dass die Wirksamkeit spezieller Wirkstoffe in Biomarker-negativen Subgruppen nicht erfasst wird, ist beispielsweise das sogenannte *Enrichment Design*, das häufig im Rahmen von Biomarker-Studien zur Anwendung kommt: Man setzt einen Biomarker ein und führt letztlich die Therapiestudie nur bei den Patientinnen und Patienten mit positivem Biomarker-Test durch, weil man nach dem Modell z.B. nicht davon ausgeht, dass Biomarker-negative Patienten einen Nutzen hätten. Letztlich lässt ein solches Studiendesign jedoch keine Antwort auf die Frage zu, ob für die Therapieentscheidung ein Biomarker überhaupt benötigt wird und ob das biologische Modell stimmt (Windeler & Lange, 2012).

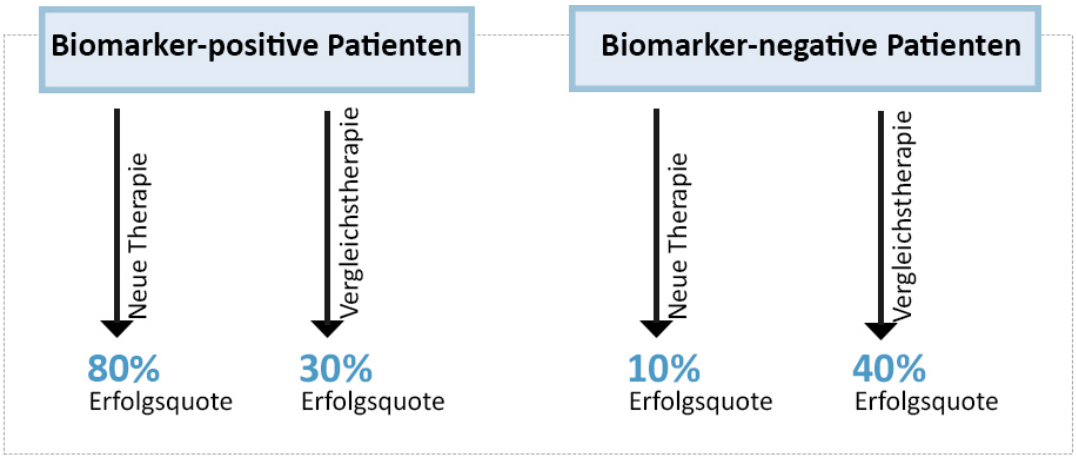

Abbildung 59: Ideale Biomarker-Stratifizierung (biologisches Modell korrekt: Interaktion zwischen Biomarker und Behandlungseffekt)

	Tatsächlicher Behandlungseffekt groß	Tatsächlicher Behandlungseffekt klein
Biomarker positiv → Beginn mit spezieller Therapie	richtige Auswahl ✓	evtl. falsche Auswahl, Überversorgung ⊘
Biomarker negativ → kein Beginn mit spezieller Therapie	falsche Auswahl, Unterversorgung ⊘	evtl. richtige Auswahl ✓

Tabelle 19: Zusammenhang zwischen Biomarker-Testergebnis, Therapieeinleitung und Ausmaß des Behandlungseffekts (nach Windeler, 2011)

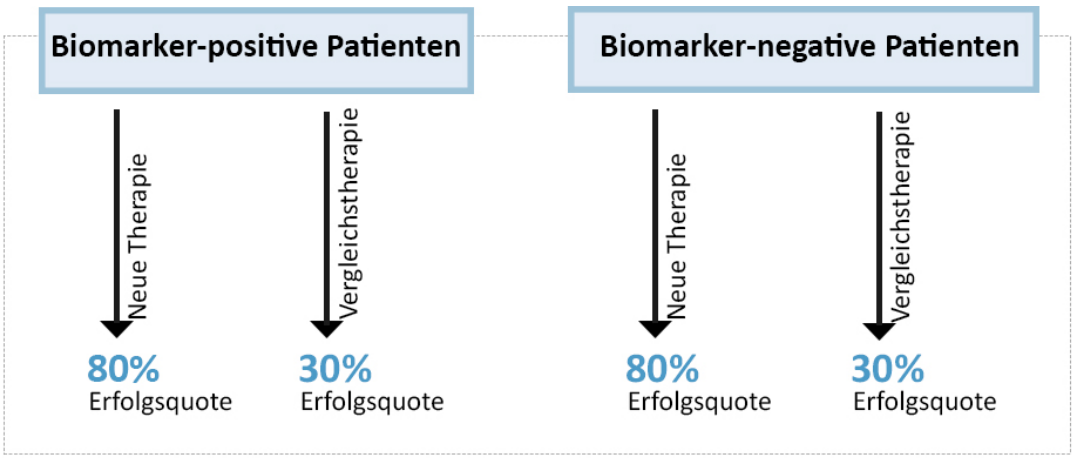

Abbildung 60: Keine Berechtigung für Biomarker-Stratifizierung (biologisches Modell falsch: keine Interaktion zwischen Biomarker und Behandlungseffekt)

Zu fordern sind geeignete prospektive randomisierte kontrollierte Studien, die Rückschlüsse auf die Interaktion zwischen dem Behandlungseffekt und dem Biomarker zulassen. Die Designs zulassungsrelevanter Therapiestudien sollten nicht ausschließlich von Biomarker-Modellen ausgehen, die bestimmte Patientengruppen von vornherein ausschließen. Es ist vielmehr zu untersuchen, ob Biomarker-negative Subgruppen nicht auch profitieren. Letztlich sollte das Ziel sein, die für jeden Patienten bestmögliche Behandlung zu finden.

Wie problematisch wiederum das Fehlen geeigneter Biomarker sein kann, zeigt sich seit Jahren am Beispiel von Bevacizumab (Avastin®): Anders als beispielsweise beim Brustkrebs-Medikament Trastuzumab (Herceptin®), einem anderen monoklonalen Antikörper, ist für Bevacizumab derzeit kein Biomarker (Angiogenese-Marker) verfügbar, der einen „zielgerichteten" Einsatz bei Patientinnen und Patienten unterstützen und absichern könnte. Es werden daher auch vielfach Patientinnen und Patienten mit Avastin® behandelt, bei denen erst im Verlauf der Therapie erkannt wird, dass eine schlechte Ansprechrate besteht. Zusammenfassend zeigt die Meta-Analyse von Ocaña et al. (2011), dass in den verschiedenen Studien Bevacizumab häufig nur hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) gut abschneidet, nicht jedoch beim Endpunkt Gesamtüberleben. Die AVANT-Studie von de Gramont et al. (2012) weist sogar daraufhin, dass es in der adjuvanten Behandlung von Kolonkarzinom-Patienten im Zeitraum über ein Jahr hinaus unter Bevacizumab zu schlechteren Überlebenszeiten kommt als unter Vergleichstherapien. Da das Arzneimittel vielfältige toxische Wirkungen auslösen kann (z.B. Gefäßverschlüsse, schwere Blutungen oder Magen-Darm-Perforationen), sollte jede Über- und Fehlversorgung möglichst vermieden werden. Mit einem entsprechenden Biomarker wäre eine Subgruppen-spezifischere Therapie möglich, dies hätte für den pharmazeutischen Unternehmer allerdings die Begleiterscheinung, dass Indikationsgebiete dann präziser formuliert wären, was den Kreis potenzieller Anwender einschränken könnte. Auch dieser Aspekt ist zu beachten: Lässt sich mit der stratifizierenden Medizin der Kreis der Empfänger auf diejenigen eingrenzen, die wirklich profitieren, handelt es sich um einen tatsächlichen Effizienzfortschritt in der Pharmakotherapie, sofern die Kosten in verhältnismäßiger Relation zum Nutzen stehen.

Dass die in den Fachinformationen vorgeschriebenen prädiktiven Biomarker-Tests vor einer medizinisch nötigen Arzneimittelbehandlung Leistungen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sind und auch sein sollten, steht außer Frage. Wie sieht es bei anderen Testverfahren aus (z.B. Tests aus der Apotheke)? Wenn hier ein Nutzen für den Einsatz eines gentechnischen Diagnoseverfahrens für die Patienten tatsächlich belegt ist, sollten diese auch in den Leistungskatalog der GKV aufgenommen werden. Vielfach steht ein solcher Nutzenbeleg jedoch aus und es reicht nicht, wenn man

auf Basis von Modellen einen Nutzen lediglich annimmt. Aus diesem Grund hat beispielsweise der GKV-Spitzenverband einen Antrag zur Überprüfung des „Nutzens für den „uPA und PAI-1 ELISA-Test" beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Es ist zu bedenken, dass vielfach auch andere Faktoren, als diejenigen, die über einen Test erfasst werden, einen Einfluss auf die Therapiewirksamkeit und -sicherheit ausüben.

Fördert die Stratifizierende Medizin die Generierung von *Orphan Diseases*?

Eine weitere Fragestellung ist, ob die stratifizierende Medizin eine Unterteilung einer Krankheit in mehrere Subindikationen (so genanntes *Slicing*) zwecks „Generierung“ von seltenen Leiden (*Orphan Diseases*) fördert. *Orphan Drugs*, also Arzneimittel, die für die Anwendung bei seltenen Erkrankungen zugelassen sind, erhalten nämlich besondere Vergünstigungen, beispielsweise eine teilweise oder vollständige Befreiung der Zulassungsgebühren und exklusive Vermarktungsrechte für das ausgewiesene therapeutische Anwendungsgebiet für maximal 10 Jahre (vfa, 2013b; Kesselheim et al., 2011). Außerdem gilt hierzulande gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) bis auf Ausnahmen[1] der Zusatznutzen von *Orphan Drugs* bereits mit der Zulassung als belegt. Kritiker führen an, dass es eine Strategie von pharmazeutischen Unternehmen (pU) sein könnte, zunächst den *Orphan-Drug*-Status und damit Förderungen und Erleichterungen zu erlangen, um dann im Anschluss zwecks Umsatzsteigerung eine schleichende Indikationserweiterung voranzutreiben (Windeler et al., 2010; Glaeske et al., 2010). Als bekanntes Beispiel eines „*Nichebuster*“ gilt das Krebsarzneimittel Imatinib (Glivec®), das 2001 für den Einsatz bei Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) CML (chronischer myeloischer Leukämie) zugelassen wurde, mittlerweile ist es bereits für 9 verschiedene Indikationen zugelassen. Glivec® zählt seit Jahren zu den umsatzstärksten Arzneimitteln überhaupt. Der zehnjährige *Orphan-Drug*-Status für Ph+ CML ist mittlerweile abgelaufen, für einige weitere Indikationsgebiete von Glivec® verzichtet der Hersteller Novartis ebenfalls seit einiger Zeit auf diesen Status. Entsprechend einem Papier der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA wird darauf geachtet, dass es bei Zulassungen nicht zu *Slicing* kommt (EMA, 2010). Die Frage ist in diesem Zusammenhang aber auch, ob hierzulande *Orphan Drugs* zu sehr dadurch gefördert werden, dass sie von der üblichen AMNOG-Nutzenbewertung ausgenommen sind, denn schließlich geht es nicht nur um einen postulierten Nutzen, sondern auch um eine Nutzen-Schaden-Abwägung, die in diesem Fall unterbleibt! In jedem Fall ist die häufig sehr begrenzte Evidenz bei *Orphan Drugs* zum Zeitpunkt der Zulassung gerade auch im Bereich der Onkologie problematisch. Die Therapiewirksamkeit und -sicherheit lässt sich hier oftmals nur unzureichend beurteilen.

[1] Erreicht der Umsatz nach Apothekenverkaufspreisen (AVP) in den letzten zwölf Kalendermonaten mehr als 50 Millionen Euro, ist eine „normale“ Nutzenbewertung nach AMNOG erforderlich.

Zum Design von klinischen Biomarker-Studien

Im Bereich der Biomarker-basierten Medizin lassen sich zunächst (klinische) Studiendesigns im Hinblick auf ihre jeweiligen Ziele unterscheiden. Zum einen kann das Ziel sein, die klinische Eignung eines neu entwickelten Biomarkers festzustellen. Ein anderes Ziel wäre, den klinischen Nutzen einer neuen Biomarker-basierten Therapiestrategie festzustellen. Hierbei kann ein sogenanntes „Enrichment Design" (= Anreicherungsdesign) oder ein „Randomize-all"-Design zur Anwendung kommen, daneben sind auch kombinierte/komplexere Designs möglich (Matsui, 2013; Freidlin et al., 2010).

Beim „Biomarker-Strategie"-Design (Abbildung 61) werden in der Regel zwei Behandlungsstrategien miteinander verglichen, bei einer Gruppe wird die Therapieentscheidung auf Basis eines Biomarkers getroffen (der Gruppenanteil mit Biomarker bekommt dann z.B. eine neue Therapie), während die andere Gruppe ohne Untersuchung eines Biomarkers von vornherein eine Standard- bzw. Vergleichsbehandlung ohne Biomarker erhält. Als ein Beispiel kann der ERCC1-Trial genannt werden: Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs wurden randomisiert entweder einer Kontrollgruppe zugeführt, die eine Standardtherapie (Cisplatin + Docetaxel) erhielt, oder der Interventionsgruppe, die wiederum in Abhängigkeit eines Biomarker-Testergebnisses (Test auf ERCC1-Genexpression) zwei unterschiedlichen Therapiegruppen zugeteilt wurden. Bei niedrigem ERCC1-Level (= Cisplatin-sensitiv) erhielten die Patienten ebenfalls Cisplatin + Docetaxel, bei hohem ERCC1-Level (= Cisplatin-resistent) jedoch Gemcitabin + Docetaxel (Cobo et al., 2007). Diese Art von Studien können Informationen dazu liefern, ob überhaupt ein Biomarker benötigt wird. Dies wäre nicht der Fall, wenn die Erfolgsquote bei der Standardtherapie (ohne Biomarker-Messung) mindestens genauso gut ausfällt wie im „Biomarker-Strategie"-Studienarm. Solch eine „Biomarker-Strategie"-Studie liefert jedoch keine Erkenntnisse darüber, wie die Interaktion zwischen Biomarker und Behandlungsergebnis aussieht bzw. welche Biomarker-negativen Patienten z.B. doch von der neuen Therapie profitieren (zumindest solange kein u.g. „Randomize-all" nachgeschaltet ist).

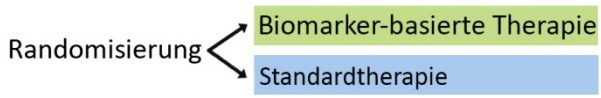

Abbildung 61: „Biomarker-Strategie"-Studiendesign

Beim „Enrichment Design", welches beispielsweise bei der Zulassungsstudie für das Brustkrebsarzneimittel Herceptin® (Trastuzumab) zur Anwendung kam (Romond et al., 2005), findet zunächst eine Biomarker-Messung statt und nur die Biomarker-positiven Patientinnen und Patienten, von denen man annimmt, dass ausschließlich sie profitieren, werden dann näher untersucht und dann randomisiert entweder der Interventions- oder der Kontrollgruppe zugeteilt (Abbildung 62). Hierbei hat dann die neue Therapie in der Regel einen direkten Biomarker-Bezug, während die Kontrollgruppe eine bisherige Standardtherapie erhält. Dieses Design ist zwar weniger aufwändig und somit auch kostengünstiger durchführbar als eine „Randomize-all"-Studie, allerdings geht dies auf Kosten der Information. So werden nicht alle Interaktionen des Biomarkers mit der Therapie aufgedeckt: Unklar bleibt dabei etwa, ob auch Biomarker-negative Patienten von der neuen Therapie profitieren.

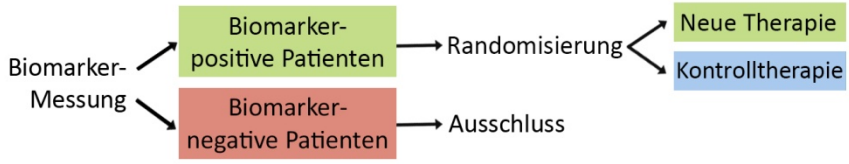

Abbildung 62: „Enrichment"-Studiendesign

Beim methodisch aufwändigeren „Randomize-all"-Studiendesign (Abbildung 63) werden die Studienteilnehmer nach Prüfung des Biomarkers jeweils getrennt randomisiert und untersucht. Mit diesem Design lässt sich sowohl die Wirksamkeit einer Behandlung für die Gesamtpopulation ermitteln als auch für die Biomarker-basierte Subgruppe. Ein entsprechendes Beispiel ist die abgeschlossene, bislang allerdings noch nicht publizierte MARVEL-Studie (The Marker Validation for Erlotinib in Lung Cancer trial): Bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkrebs wurde der Epidermal Growth Factor Receptor-(EGFR)-Genstatus mit Hilfe der FISH-Methode (Fluorescent In Situ Hybridization) erhoben, anschließend wurden sowohl die Biomarker-positiven als auch die Biomarker-negativen Patienten separat jeweils in eine Interventionsgruppe (Therapie mit Erlotinib) und Kontrollgruppe (Therapie mit Pemetrexed) randomisiert (Wakelee et al., 2008; Freidlin et al., 2010).

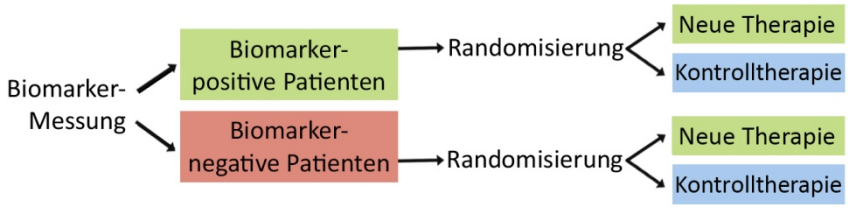

Abbildung 63: „Randomize-all"-Studiendesign

Um die Ergebnisse von Studien mit stratifizierenden Therapiestrategien richtig einordnen zu können, sollten Ärzte über ausreichend Kenntnisse in medizinischer Genetik, aber auch in Epidemiologie und Statistik verfügen. Patienten sollten umfassend und allgemeinverständlich über Nutzen und Risiken einer Biomarker-basierten Medizin aufgeklärt werden (SAMW, 2012; Ludwig, 2012b). Abbildung 64 fasst mit dem Fokus auf die Onkologie verschiedene Herausforderungen im Zusammenhang mit dem Einsatz stratifizierender Arzneimitteltherapien zusammen.

- Ärzte sollten ausreichende Kenntnisse in Epidemiologie, medizinischer Genetik sowie Statistik erwerben, um Ergebnisse stratifizierender medikamentöser Therapiestrategien richtig einordnen zu können.
- Für die Optimierung der medizinischen Versorgung onkologischer Patienten ist ein multidisziplinärer Diskurs unverzichtbar, wobei Aspekte vor allem der Medizin, Biotechnologie, Genetik, Informatik und Ethik berücksichtigt werden müssen.
- Alle prädiktiven oder prognostischen Biomarker müssen einer wissenschaftlichen Prüfung unterzogen werden und unseriöse Angebote - beispielsweise durch international tätige Anbieter von "direct-to-consumer" beworbenen Gentests - ohne ärztliche Anweisung grundsätzlich verboten werden.
- Aufgrund des potenziellen wirtschaftlichen Nutzens von Biomarkern und den darauf basierenden neuen Therapiestrategien in der Onkologie müssen alle Beteiligten (z.B. Ärzte, Anbieter von Gentests, Experten, einflussreiche Diskutanten) ihre finanziellen und intellektuellen Interessenkonflikte deklarieren.
- Angesichts der Fülle potenziell relevanter Informationen bei Verwendung genetischer Tests bedürfen insbesondere folgende Aspekte einer sorgfältigen ethischen und juristischen Klärung: umfassende und allgemeinverständliche Aufklärung von Patienten über Nutzen und Risiken individualisierter medikamentöser Therapien, gültige informierte Einwilligung und Datenschutz.

Quelle: Modifiziert nach Positionspapier der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) zu "Potenzial und Grenzen von individualisierter Medizin" (http://www.samw.ch/de/Publikationen/Positionspapiere.html)

Abbildung 64: Herausforderungen im Zusammenhang mit dem Einsatz stratifizierender medikamentöser Therapiestrategien in der Onkologie (Ludwig, 2012b)

Eine Biomarker-basierte Medizin kann es ermöglichen, Subgruppen von Patienten zu identifizieren, die beispielsweise in der Krebsmedizin auch tatsächlich von neuen „zielgerichteten“ Wirkstoffen profitieren. Allerdings wurde in den letzten Jahren auch zunehmend versucht, mit beschönigenden Schlagwörtern wie „personalisierte“ oder „individualisierte Medizin“ neue teure medizinische Verfahren über gutes Marketing zu etablieren, ohne dass parallel dazu ausreichend Evidenz für einen patientenorientierten Nutzen geliefert wurde. Der Einsatz von Biomarkern ist nur gerechtfertigt, wenn dieser mit einem patientenrelevanten Nutzen verbunden ist. Studien im Bereich der Biomarker-basierten Stratifizierung sollten die Kriterien der Evidenz-basierten Medizin erfüllen. Biomarker für Therapieentscheidungen sind bisher nur selten prospektiv validiert. Dazu müssten die Patienten in einer klinischen Studie vor der Randomisierung anhand des entsprechenden Biomarkers in zwei Gruppen stratifiziert werden. Nur so lässt sich ermitteln, ob der Wirkstoff nicht auch bei Patienten ohne den Biomarker Effekte zeigt oder trotz Vorhandensein des Biomarkers einzelne Patienten nicht profitieren. Insgesamt erscheint es notwendig, Potenziale aber auch Risiken einer stratifizierenden Medizin zu benennen und Patienten entsprechend aufzuklären.

8.6 Bewertung und Versorgungsanalyse zu Vemurafenib

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

Hintergrundinformationen: Seite 208

Zelboraf® mit dem Wirkstoff Vemurafenib ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten, die an einem schwarzen Hautkrebs (malignes Melanom) erkrankt sind und deren Melanom nicht mehr durch eine Operation entfernbar ist 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 (siehe Seite 14). Dies ist bei etwa der Hälfte der in Frage kommenden Patientinnen und Patienten der Fall. Nur bei einem positiven Testergebnis kann von einer Wirkung ausgegangen werden. Bei dem Wirkstoff Vemurafenib handelt es sich um einen Proteinkinase-Inhibitor, der relevante Signalwege beim Tumorwachstum des malignen Melanoms beeinflusst.

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 von Daten einer randomisierten kontrollierten Studie mit *Enrichment Design*[1] (Chapman et al., 2011). In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich in den Daten ein signifikanter Vorteil für Vemurafenib, das mediane 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. Unter der Therapie treten bei etwa einem von fünf Patienten (im Normalfall gut behandelbare) kutane Plattenepithelkarzinome auf. Ein Rote-Hand-Brief vom 30.08.2013 machte darauf aufmerksam, dass Krebserkrankungen, die in Verbindung mit einer RAS-Mutation stehen, fortschreiten können. Zudem ist das Auftreten eines DRESS-Symptoms möglich (Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen).

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
○		○		●	teurer als bestehende Therapien
●	Melanom-Therapie bei Vorliegen einer spez. 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

[1] Zum *Enrichment Design* siehe Kapitel 8.5.

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
A	Mittel der Wahl

Versorgungsanalyse

Die Verschreibungen für den im März 2012 in den Markt eingeführten Wirkstoff Vemurafenib entstammen im ambulanten Bereich in über der Hälfte der Fälle (55 %) Klinikambulanzen, in 23 % der Fälle wurden die Rezepte in onkologischen Facharztpraxen ausgestellt (Tabelle 20). Im Jahr 2012 erhielten ambulant lediglich 78 Versicherte entsprechende Verordnungen. In der TK-Population lagen für 31.519 Versicherte in den ambulanten Daten Melanom-Diagnosen (ICD-10 Code: C43) vor, was bedeutet, dass nur ein kleiner Anteil der Patienten mit dem neuen Medikament behandelt wird. Dennoch wurde im letzten Jahresdrittel bereits ein Niveau von 120 bis 140 verordneten Packungen (es sind mehrere pro Rezept möglich) erreicht, was auf einen sehr hohen Verbrauch je Patient hinweist (Abbildung 65). Im hohen Alter sind die so behandelten Patienten vorwiegend männlich (Abbildung 66). Die nach einem halben Jahr durchschnittlich 800 bis 1.000 verordneten Tagesdosen (DDD) verursachten sehr hohe Ausgaben bzw. Umsatzwerte zwischen 350.000 und 400.000 € (Abbildung 67).

Verordnende Facharztgruppe	Anzahl VO	Anteil
Klinikambulanzen	591	54,9%
Facharzt für Hämatologie und Onkologie	245	22,7%
Facharzt für Dermatologie	108	10,0%
Hausarzt (Allgemeinmedizin / Innere Medizin)	61	5,7%
Facharzt für allgemeine Chirurgie	51	4,7%
Sonstige	21	1,9%
Gesamt	1077	100,0%

Tabelle 20: Vemurafenib verordnende Facharztgruppen nach Anzahl Verordnungen (Jahr 2012)

Vor der Einnahme von Vemurafenib muss bei den Patienten mit Hilfe eines validierten Tests das Vorliegen eines BRAF-V600E-Mutation-positiven Tumorstatus nachgewiesen worden sein (50 % der malignen Melanome weisen eine BRAF-V600-Mutation auf, wovon sich dann 74 bis 90 % auf den Subtyp V600E und der Rest auf V600K verteilen). Es wäre interessant gewesen zu untersuchen, in welchem Ausmaß solche Biomarker-Tests vor der Verordnung von Vemurafenib tatsächlich durchgeführt worden waren. Leider existieren für entsprechende Tests derzeit noch keine eigenen EBM-Ziffern (EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab) in den Abrechnungsdaten, so dass hierzu keine genauen Ergebnisse dargestellt werden können. Nicht nur im Sinne von mehr Transparenz wäre es dringend wünschenswert, wenn hierzu entsprechende Ziffern in den EBM-Katalog aufgenommen würden. Derzeit ist hier nur eine näherungsweise Abrechnung möglich.

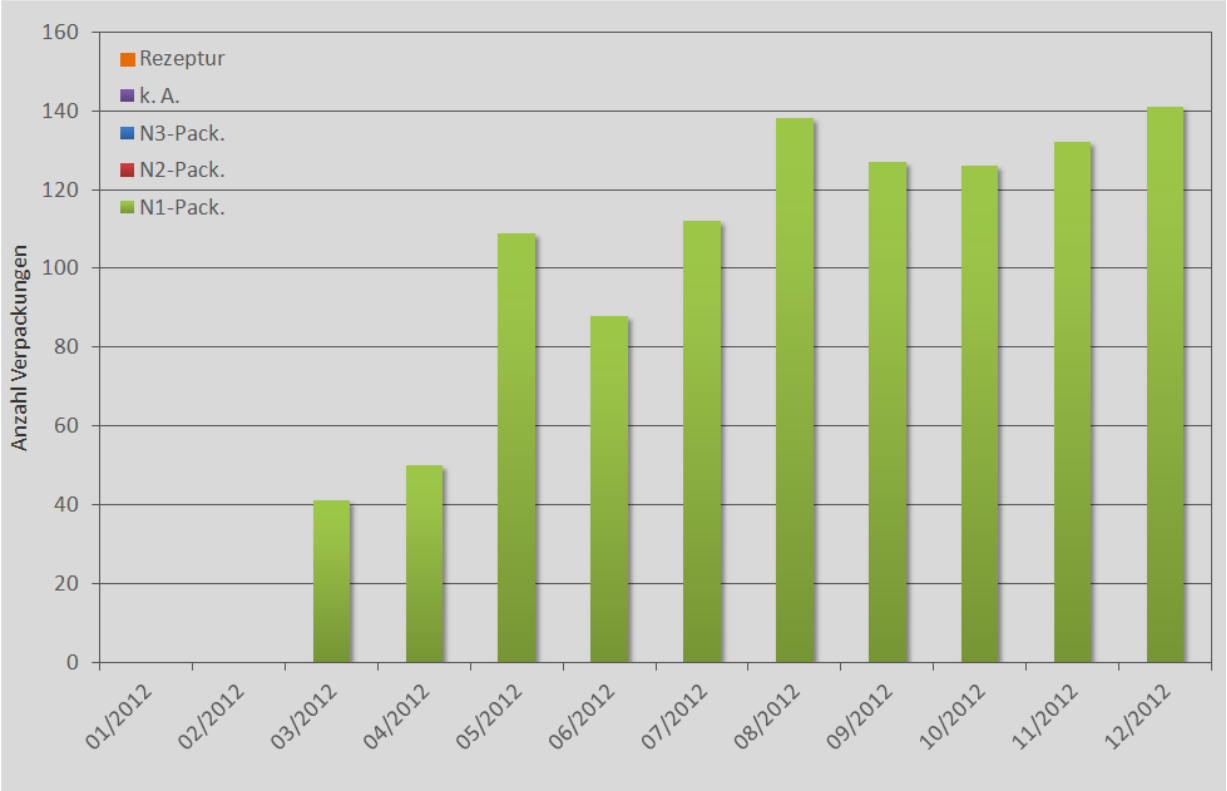

Abbildung 65: Anzahl verordneter Packungen Vemurafenib je Monat (2012)

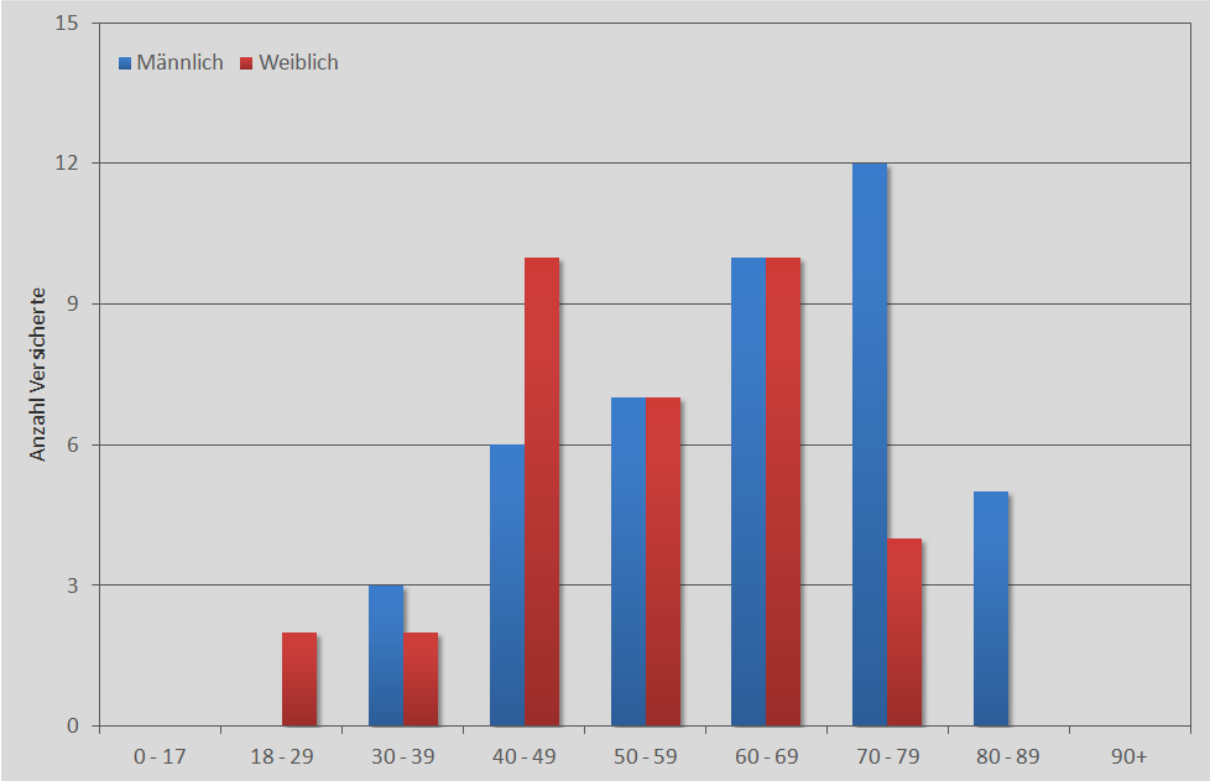

Abbildung 66: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Vemurafenib nach Alter und Geschlecht (2012)

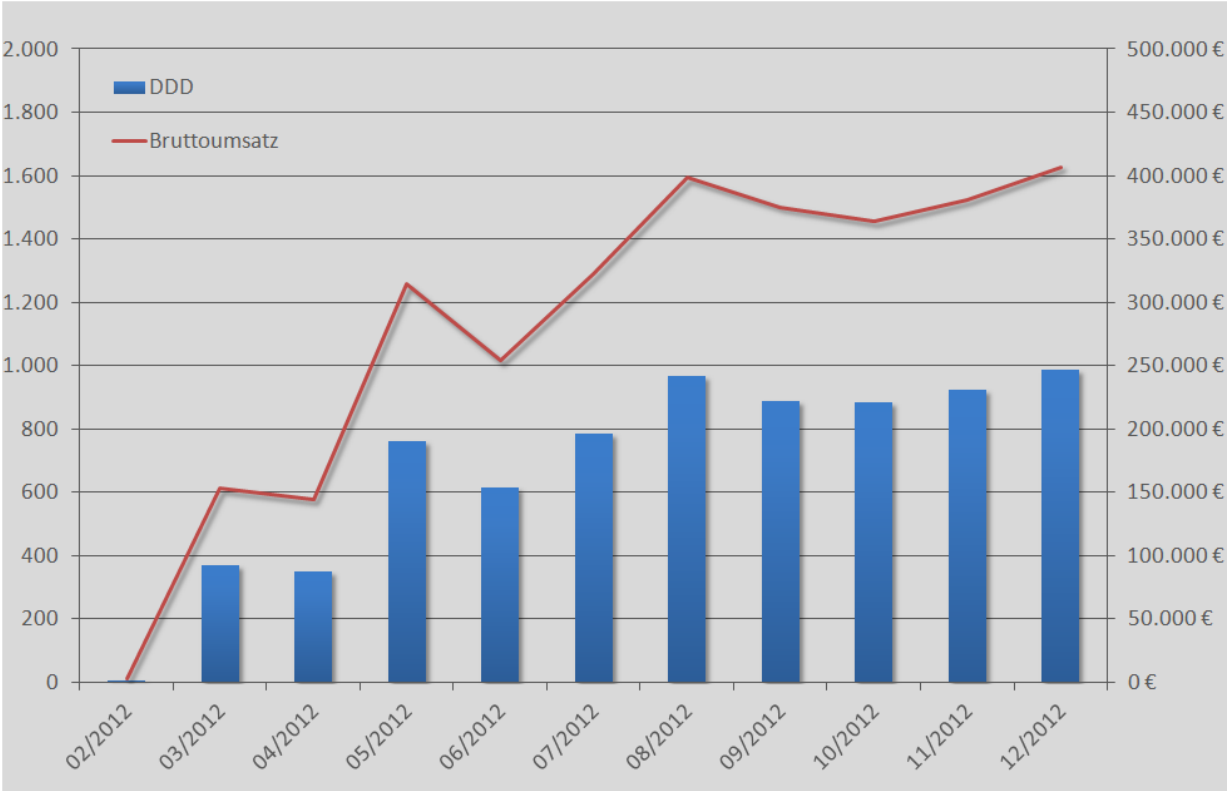

Abbildung 67: Vemurafenib: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2012)

9 Keypoints

- Führte das AMNOG zu besseren Studien bei neuen Arzneimitteln oder gar zu besseren neuen Arzneimitteln? Es scheint so, jedenfalls gab es im ersten AMNOG-Jahr 2011 weniger „schlechte Innovationen“ als im Jahr davor (auf Basis unserer Bewertungen „nur“ bei 7 von 20 Wirkstoffen (35 %) „rote Ampel“ vs. 14 von 21 im Vorjahr (67 %) (Gesamt-Score).

- Die (besseren) Innovationen mit therapeutischen Vorteilen haben aber ihren Preis: 74,0 Mio. Euro Umsatz im Jahr nach der Markteinführung vs. 16,3 Mio. Euro im Vorjahr (Arzneimittel aus dem Jahr vor Einführung der AMNOG-NBW) und dies trotz niedrigerer Verordnungszahlen im ersten AMNOG-Jahr.

- Allerdings gibt es im betrachteten „Jahrgang“ nur drei Arzneimittel mit „grüner Ampel“ (Gesamt-Score): Abirateron, Tafamidis und Ticagrelor (unter alleiniger Berücksichtigung des Nutzens nur Abirateron und Ticagrelor).

- Die Kosten neuer Arzneimittel sind trotz abgeschlossener AMNOG-Preisverhandlungen noch immer auffällig hoch: Ältere Vergleichstherapien werden meist günstiger angeboten.

- Die Gründe für schlechte AMNOG-Bewertungen sind häufig fehlende Daten oder mangelhaft durchgeführte Studien. Die Hoffnung besteht allerdings, dass das AMNOG langfristig zu Verbesserungen führt. Das Ziel: Qualitätswettbewerb schon auf Datenebene.

- Für die pharmazeutischen Unternehmen hatte die Bewertung "Fehlender Zusatznutzen" zur Konsequenz: Keine Vermarktung (bei Linagliptin) oder spätere Marktrücknahmen (z.B. bei Retigabin in Deutschland).

- Neben der Frühbewertung ist oft einen Spätbewertung notwendig, da zum Zeitpunkt der Markteinführung vieles noch im Unklaren bleibt. Beim Negativbeispiel MS-Arzneimittel Fingolimod gab es bis heute 4 Rote-Hand-Briefe nach seiner Markteinführung. Die „Zeit der Unsicherheit“ beträgt zwei bis drei Jahre nach der Zulassung.

- Auffällig häufig gibt es Innovationen in den Anwendungsbereichen Onkologie (Abirateron, Cabazitaxel, Eribulin, Ipilimumab) oder MS (Fampridin, Fingolimod, Cannabis-Extrakt) wegen der Schwere der Krankheiten und des „Therapiedrucks“ ein lukrativer Markt, in dem hohe Preise verlangt werden können.

- Beispiele für fragwürdige Pharma-Preispolitik gerade bei MS: Alemtuzumab und Fumarsäure – bekannte Wirkstoffe werden als neue MS-Mittel mit unverhältnismäßig hohem Preis angeboten, beide sind allerdings noch nicht Gegenstand der vorliegenden Innovationsreport-Bewertungen.

- Der Bestandsmarkt sollte nicht "verschont" bleiben, er bietet große Rationalisierungspotenziale. Bewertete Beispiele im Report sind Inegy®, Targin® und Lyrica® mit wenig Zusatz-Nutzen aber hohen Kosten. Die Mittel lassen sich gut durch bewährte Wirkstoffe ersetzen, die bereits preiswert als Generika angeboten werden.

- Neue Fertig-Arzneimittel mit alten Rezepturwirkstoffen wie Dexamfetamin sollten ebenfalls in den AMNOG-Bewertungsprozess mit einbezogen werden. Die Bewertung im Innovationsreport weist auf eine ungünstige Nutzen-Schaden-Relation dieses teuren Arzneimittels hin.

- Die Ergebnisse lassen das Ausmaß der Förderung für *Orphan Drugs* fraglich erscheinen. Die automatische Feststellung des Zusatznutzens per Zulassung nützt den Patienten wenig (z.B. Pirfenidon, hier mangelt es an Daten zu patientenrelevanten *Outcome*-Parametern).

- "Personalisierte Medizin" und "Individualisierte Medizin" sind Bezeichnungen, die falsche Hoffnungen wecken - gemeint ist in der Regel eine "stratifizierende Medizin" bzw. Biomarker-basierte Medizin. Um festzustellen, wer von stratifizierender Medizin profitiert und wer nicht, sind geeignete prospektive Studiendesigns notwendig.

- Die Wissenschaft ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch weit davon entfernt, die prädiktive Bedeutung nachgewiesener genetischer Variationen für die Arzneimitteltherapie genau zu verstehen.

- Allgemeine Problematik diagnostischer Tests: Es gibt in der Realität selten nur richtig-positive und richtig-negative Ergebnisse. Patientinnen und Patienten, die durch eine Biomarker-Diagnose (Stratifizierung) von einer Therapie ausgeschlossen wurden, wird evtl. eine sinnvolle Therapie fälschlicherweise vorenthalten.

- Es mangelt an aussagekräftigen Studien zum Nutzen von Biomarker-Tests – das gilt auch für Tests aus Apotheken, die derzeit nicht für routinemäßigen Einsatz zu empfehlen sind.

- Stratifizierende Medizin kann nämlich auch schaden: Fehlverhalten durch „falsche Sicherheit“, z.B. nach Anwendung einer Gendiagnostik aus der Apotheke.

- Prognostische Tests sind nur dann vertretbar, wenn sie therapeutische Konsequenzen ermöglichen oder eine Krankheitsprognose positiv beeinflussen können.

10 Anhang: Hintergrundinformationen zu den Wirkstoffen

10.1 Abirateron

Handelsname: Zytiga®	**Hersteller:** Janssen Cilag
Indikation: Prostatakrebs	**Markteinführung:** Oktober 2011
ATC-Code: L02BX03	**DDD:** 1.000 mg
Darreichungsform: Tablette	

Bewertung: siehe Seite 34

Wirkstoff und Pharmakologie

Das Prodrug Abirateronacetat wird im Körper zu dem Androgen-Biosynthese-Hemmstoff Abirateron umgewandelt, der den Schlüsseleiweißstoff Enzym CYP17 unwiderruflich hemmt. Dieses Enzym ist verantwortlich für die Androgen-Biosynthese und wird in Hoden, Nebennieren und Prostata-Tumorgewebe exprimiert (de Bono et al., 2011). CYP17 beschleunigt die Umwandlung von Pregnenolon bzw. Progesteron in die Testosteron-Vorstufe DHEA bzw. Androstendion. Die Hemmung des Enzyms CYP17 führt zu einer erhöhten Mineralcorticoid-Produktion in den Nebennieren, deswegen wird Abirateronacetat grundsätzlich zusammen mit den Glucocorticoiden Prednison oder Prednisolon verabreicht (Janssen-Cilag, 2013b), um die Mineralcorticoid-Toxizität zu mildern.

Bei Androgen-sensitiven Prostatakarzinomen wird eine Androgenspiegel-senkende Behandlung angestrebt. Androgenentzugstherapien, entweder durch medikamentöse Gabe mit LHRH[1]-Analoga oder durch die chirurgische Entfernung einer oder beider Hoden, haben den Nachteil, dass sie sich nicht auf die Androgenproduktion in den Nebennieren oder im Tumor auswirken. Mit Abirateronacetat kann hingegen durch die selektive Hemmung des für die Androgen-Biosynthese erforderlichen Enzyms CYP17 die Blockade der Testosteronproduktion im ganzen Körper angestrebt werden (Janssen-Cilag, 2013b).

Zulassung und Präparat

Zytiga® wurde im September 2011 von der EMA in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zugelassen zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist. Zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist (Janssen-Cilag, 2013b), wurde Zytiga® im Dezember 2012 in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zugelassen.

[1] LHRH (*Luteinizing Hormone Releasing Hormone*) kommt natürlich im Körper vor und steuert über die Hirnanhangdrüse die Produktion von Testosteron in den Hoden. LHRH-Agonisten besitzen einen ähnlichen Aufbau wie das natürlich vorkommende LHRH, führen allerdings zur Unterdrückung der Testosteronproduktion in den Hoden.

Informationen zum Indikationsgebiet

Nach wie vor gehört Prostatakrebs zu den häufigsten Krebserkrankungen und ist die dritthäufigste Krebstodesursache bei Männern in Deutschland (RKI & GEKID, 2012). Es kommt zu etwa 58.000 Neuerkrankungen jährlich, somit ist die Zahl der neu auftretenden Prostatatumore pro Jahr um rund 50 % (die altersstandardisierte Erkrankungsrate um 25 %) angestiegen, während die Sterberate seit 2003 rückläufig ist (AWMF, 2011a; RKI & GEKID, 2012). Gerade der Anteil der früheren Stadien steigt, was auf die Bestimmung des Tumormarkers PSA (Prostataspezifisches Antigen) zurückgeführt werden kann (AWMF, 2011a). Für das Auftreten eines Prostatakarzinoms stellt das Alter den wichtigsten Risikofaktor dar. Faktoren wie ein regelmäßiger hoher Alkoholkonsum sowie die Einnahme von Vitamin E als Nahrungsergänzungsmittel stehen ebenfalls in der Diskussion, wobei die Ursachen für die Entstehung des Prostatakarzinoms und die den Verlauf beeinflussenden Faktoren im Wesentlichen unbekannt sind (RKI & GEKID, 2012; Heidenreich et al., 2011).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Zwei zentrale Studien trugen im Wesentlichen dazu bei, zulassungsrelevante Nachweise hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Abirateronacetat zu erbringen. Die erste Studie wurde an Patienten durchgeführt, die eine vorangegangene Chemotherapie erhalten hatten. Eingeschlossen wurden insgesamt 1.195 Patienten mit kastrationsresistentem, metastasiertem Prostatakarzinom in Progress. Untersucht wurde Abirateronacetat (1.000 mg pro Tag als Tablette) in Kombination mit Prednison (zweimal täglich 5 mg als Tablette) im Vergleich zu Placebo plus Prednison mit bestmöglicher unterstützender Therapie (*Best Supportive Care*[1]) beispielsweise in Form von Schmerzmitteln (de Bono et al., 2011). Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben, definitionsgemäß vom dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod (unabhängig von der Ursache) oder bis zum Ende der Studie. Die Studienbehandlung der Patienten wurde beibehalten bis eine PSA-Progression (bestätigter Anstieg um 25 % gegenüber dem Ausgangswert/Nadir[2] des Patienten) zusammen mit sowohl einer im Protokoll definierten radiologischen Progression als auch einer symptomatischen und klinischen Progression auftrat. Mineralcorticoid-bedingte Nebenwirkungen wie Flüssigkeitsretention, Hypertonie und Hypokaliämie wurden in der Abirateronacetat-Prednison-Gruppe häufiger beobachtet als in der Placebo-Prednison-Gruppe. Weitere Nebenwirkungen wie Übelkeit, Verdauungsprobleme, Rücken-, Knochen- und Gelenkschmerzen traten in der Verum-Gruppe nicht häufiger auf als in der Placebo-Gruppe.

Das Gesamtüberleben war im Vergleich zum Scheinmedikament mit Abirateronacetat verlängert (14,8 Monate vs. 10,9 Monate). Nach 552 Todesfällen wurde eine Analyse durchgeführt, aus der hervorging, dass 42 % (333 von 797) der mit Abirateronacetat behandelten Patienten und 55 % (219 von 398) der mit Placebo behandelten Patienten verstorben waren. Somit konnte eine statistisch signifikante Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens im Verum-Arm festgestellt werden. Zusätzlich zur beobachteten Verbesserung des Gesamtüberlebens sprachen sekundäre Endpunkte wie

[1] Als *Best Supportive Care* (kurz: BSC) wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet, z.B. adäquate Schmerztherapie.

[2] Tiefstwert von Messwerten

Schmerzrückgang sowie verlängerter Zeitpunkt bis zum Eintritt eines skelettalen Ereignisses ebenfalls für die Anwendung von Abirateronacetat.

Die zweite Studie von Ryan et al. (2013) schloss Chemotherapie-naive Patienten (mit kastrationsresistentem, metastasierten Prostatakarzinom) ein, deren Erkrankung asymptomatisch oder mild symptomatisch verlief und bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert war.

1.088 Patienten wurden randomisiert und erhielten die gleiche Studienmedikation wie in der vorausgegangenen zulassungsrelevanten Studie (1.000 mg Abirateronacetat (1x täglich) plus 5 mg Prednison (2x täglich) vs. Placebo plus 5 mg Prednison (2x täglich)). Primäre Endpunkte waren das radiologische progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Das mediane radiologische progressionsfreie Überleben lag bei 16,5 Monaten in der Abirateronacetat-Prednison-Gruppe vs. 8,3 Monate in der Placebo-Prednison-Gruppe. Insgesamt reduzierte die Behandlung mit Abirateronacetat das Risiko der radiographischen Progression oder des Todes um 47 %.

Leitlinienempfehlungen

Da Androgene für die Entstehung des Prostatakarzinoms verantwortlich gemacht werden, ist der Androgenentzug das wichtigste Prinzip der systemischen Therapie. Androgenentzugstherapien werden entweder durch medikamentöse Gabe von LHRH-Analoga oder durch die chirurgische Entfernung einer oder beider Hoden erreicht. Die adjuvante Behandlung bei perkutaner Strahlentherapie von Hochrisikopatienten und die palliative Gabe zur Senkung tumorbedingter Komplikationen bei lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Prostatakarzinom stellen dabei die wichtigste evidenzbasierte Indikation für den Androgenentzug dar. Ziel des Androgenentzugs ist es, eine Abnahme des Prostata-spezifischen Antigens (PSA), eine Tumorregression sowie eine Linderung der Krankheitssymptome zu bewirken. Problematisch ist allerdings, dass die Androgensynthese in den Tumorzellen durch den Androgenentzug nicht ausgeschaltet wird. Mit Abirateronacetat kann hingegen durch die selektive Hemmung des für die Androgen-Biosynthese erforderlichen Enzyms CYP17 die Blockade der Testosteronproduktion im ganzen Körper angestrebt werden (Janssen-Cilag, 2013a).

Die interdisziplinäre Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms (AWMF, 2011a) rät zu Abirateronacetat als Zweitlinientherapie zur Behandlung des Androgen-unabhängigen Prostatakarzinoms. Andernfalls gelten die antihormonelle Therapie oder die Chemo- bzw. Strahlentherapie nach wie vor als Mittel der Wahl. Hinsichtlich der Empfehlungen zur Zweitlinientherapie wird nicht zwischen asymptomatischen und symptomatischen Patienten unterschieden.

Die Zulassung für Abirateronacetat zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, erfolgte erst im Dezember 2012. Aus diesem Grund findet man bzgl. dieses Indikationsgebietes keinen Hinweis in der Leitlinie.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der Gesetzgeber sieht vor, dass sich alle seit 2011 neu zugelassenen Arzneimittel einer frühen Nutzenbewertung unterziehen müssen.

Für Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistenten Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr in Frage kommt, stellte der Gemeinsame Bundesausschuss auf Basis der vorliegenden Studiendaten für Abirateronacetat im Vergleich mit bestmöglicher supportiver Therapie (BSC) einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Abirateronacetat fest (G-BA, 2012a). Sowohl das statistisch signifikante Gesamtüberleben als auch die Gesamtmorbidität hinsichtlich skelettaler Ereignisse und der Zeit bis zur Schmerzprogression waren verlängert. Für Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistenten Prostatakarzinom, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen (Docetaxel-Re-Therapie), wurde der **Zusatznutzen** von Abirateronacetat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dagegen **als nicht belegt** eingestuft (G-BA, 2012a).

Für Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistenten Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, stellte der G-BA auf Basis der vorliegenden Studiendaten einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Abirateron plus Prednison oder Prednisolon gegenüber des abwartenden Vorgehens unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation fest (G-BA, 2013a).

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Jahrestherapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel			
Abirateronacetat	1 x 1.000 mg täglich	365	50.387,00 €
Prednisolon	2 x 5 mg täglich	365	104,39 €
Vergleichstherapie[a)]			
Prednisolon	1 x 5 mg täglich	365	52,20 €
Vergleichstherapie[b)]			
Docetaxel	1 x 150 mg alle 3 Wochen	17***	23.111,16 €
Prednisolon	2 x 5 mg täglich	365	104,39 €

*) pro Patient pro Jahr **) Stand Lauer-Taxe 15.02.2014 ***) rechnerisch auf ein Jahr standardisiert [a)] Patientengruppe „*Best Supportive Care*" [b)] Patientengruppe "Docetaxel-Re-Therapie"

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten von Abirateronacetat und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen). Zugelassenes Anwendungsgebiet: zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Jahrestherapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel			
Abirateronacetat	1 x 1.000 mg täglich	365	50.387,00 €
Prednisolon	2 x 5 mg täglich	365	104,39 €
Histrelin	1 x jährlich (Depot)	1	1.483,99 €
Vergleichstherapie[a)]			
Histrelin	1 x jährlich	1	1.483,99 €
Vergleichstherapie[b)]			
Bicalutamid	1 x 50 mg täglich	365	634,00 €
Flutamid	3 x 250 mg täglich	365	373,60 €

*) pro Patient pro Jahr **) Stand Lauer-Taxe 15.02.2014 a) konventionelle Androgendeprivation b) maximale Androgenblockade

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten von Abirateronacetat und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen). Zugelassenes Anwendungsgebiet: zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder symptomatischem Verlauf der Erkrankung, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.

10.2 Apixaban

Handelsname: Eliquis®	**Hersteller:** Bristol/Pfizer
Indikation: Prophylaxe (Thrombose/Schlaganfall)	**Markteinführung:** Juni 2011
ATC-Code: B01AF02	**DDD:** 5 mg
Darreichungsform: Filmtablette	

Bewertung: siehe Seite 37

Wirkstoff und Pharmakologie

Wie Rivaroxaban (Xarelto®) inhibiert Apixaban den Faktor Xa direkt, hochselektiv und reversibel. Er hemmt die Aktivität sowohl des freien als auch des an Blutgerinnsel gebundenen Faktors Xa sowie der Prothrombinase. Zwar hat der neue Wirkstoff keine direkte Wirkung auf die Thrombozytenaggregation, inhibiert diese aber indirekt. Durch Hemmung des Faktors Xa wird der Bildung von Thrombin und der Entstehung von Thromben vorgebeugt. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit (8 bis 15 Stunden) ist eine zweimal tägliche Gabe erforderlich (Bristol-Myers Squibb & Pfizer, 2013a; Bristol-Myers Squibb & Pfizer, 2013b).

Zulassung und Präparat

Eliquis® wurde im Mai 2011 von der EMA zugelassen zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen (Markteinführung im Juni 2011) und im November 2012 erfolgte die Zulassung zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie Schlaganfall oder TIA (Transitorische Ischämische Attacke) in der Anamnese, Alter 75 Jahre oder älter, Hypertonie, Diabetes mellitus und symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II oder höher) (Bristol-Myers Squibb & Pfizer, 2013a; Bristol-Myers Squibb & Pfizer, 2013b). Das letztgenannte Anwendungsgebiet stellt die einzige Indikation für die 5 mg-Filmtablette dar. Die Einnahme der Filmtablette erfolgt zweimal täglich und unabhängig von den Mahlzeiten. Patienten nach elektiver Hüft- oder Kniegelenksoperationen beginnen mit der ersten Einnahme 12 bis 24 Stunden nach der Operation.

Informationen zum Indikationsgebiet

Venöse Thromboembolien (VTE): Venenthrombosen entstehen dann, wenn sich in einer Vene ein Blutgerinnsel bildet. Begünstigt wird die Entstehung durch einen verlangsamten venösen Blutfluss, eine Gerinnungsstörung des Blutes („Verdickung“ des Blutes) und durch Gefäßwandveränderungen, die die Entstehung von Thromben fördern (sogenannte thrombogene Oberfläche) (RKI, 2009). Verletzungen durch beispielsweise Operationen können zu solchen Gefäßwandveränderungen führen und zählen wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder auch schwere Infekte zu den akuten Risikosituationen – im besonderen Maße dann, wenn gleichzeitig eine Immobilisation erfolgt (RKI, 2009). Für große Operationen wie Hüft- und Kniegelenkseingriffe gilt ein sehr hohes Thromboserisiko (40 bis 50 %), wenn keine Thromboseprophylaxe durchgeführt wird. Kommen Medikamente zum Einsatz, besteht immer noch ein 20%iges Restrisiko, welches durch weitere Faktoren wie Alter, das Auftreten

von Thromboembolien in der Familie, Übergewicht oder die Einnahme von Sexualhormonen (z.B. Pille, Hormonersatztherapie) zusätzlich erhöht wird (RKI, 2009).

Nicht-valvuläres Vorhofflimmern: Vorhofflimmern gehört zu den andauernd fortschreitenden Erkrankungen und ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung. Dabei schlagen die Vorhöfe des Herzens sehr schnell und unregelmäßig, was zwar in der Regel nicht akut lebensbedrohlich ist, jedoch auf Dauer das Schlaganfallrisiko erhöhen kann. Grund dafür ist, dass sich in den Vorhöfen leichter Blutgerinnsel bilden können und dadurch die normale Blutströmung nicht mehr gegeben ist. Durch eine gestörte Pumpfunktion der Vorhöfe reduziert das Vorhofflimmern zusätzlich die Herzleistung. So kann es neben einer allgemeinen Leistungsminderung und Schwäche außerdem zu Luftnot und Wasseransammlung in den Beinen kommen. Klinische Ereignisse, die durch Vorhofflimmern verursacht werden können, sind Gefäßverschlüsse (Thromboembolien) bis hin zum tödlichen Schlaganfall, die Entwicklung einer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) sowie eine erhöhte Erkrankungs- wie auch Sterblichkeitsrate, die nicht allein durch Herz-Kreislauf (kardiovaskuläre) Erkrankungen zu erklären sind. Hauptgründe für die Zunahme der Erkrankung in der Bevölkerung ist das Älterwerden der geburtenstarken Jahrgänge und der Anstieg der Lebenserwartung (Lebenszeitrisiko von 25 %) sowie ein längeres Überleben mit kardiovaskulären Erkrankungen (Schnabel et al., 2012). Risikofaktoren für das Vorhofflimmern sind neben hohem Lebensalter noch Bluthochdruck, koronare Herzkrankheiten, Herzklappenfehler, Erkrankungen des Herzmuskels und Herzmuskelschwäche wie auch eine Schilddrüsenüberfunktion sowie übermäßiger Alkoholkonsum. Wird das Vorhofflimmern nicht durch eine undichte Herzklappe (Valvula) verursacht, bezeichnet man es als „nicht valvulär“.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Prophylaxe von VTE (VTEp) nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen: In drei randomisierten, doppelblinden ADVANCE-Studien an insgesamt 11.659 Patienten wurde die Effektivität von zweimal täglich 2,5 mg Apixaban zur Thromboembolie-Prophylaxe bei großen orthopädischen Eingriffen (Hüfte und Knie) geprüft. Zulassungsrelevant waren jedoch nur ADVANCE-2 (vs. 40 mg Enoxaparin einmal täglich subkutan nach Kniegelenkersatz (Lassen et al., 2010)) und ADVANCE-3 (vs. 40 mg Enoxaparin einmal täglich subkutan (Lassen et al., 2010a)), da in ADVANCE-1 Enoxaparin höher dosiert wurde als in Europa üblich (Lassen et al., 2009). Sowohl Apixaban als auch Enoxaparin wurde über 32 bis 38 Tage in der Studie ADVANCE-3 und über 10 bis 14 Tage in der Studie ADVANCE-2 verabreicht. „Tod jeder Ursache“, „nicht-tödliche Lungenembolien“ und „klinische oder bei routinemäßiger Venografie entdeckte tiefe Venenthrombosen“ bildeten den kombinierten primären Endpunkt. Dieser trat in ADVANCE-2 und ADVANCE-3 signifikant seltener ein als unter Enoxaparin (15 % vs. 24 % bzw. 1,4 % vs. 3,9 %). Unter Apixaban war die Gesamtinzidenz von Blutungen, Anämien und erhöhten Transaminasen geringer als unter der Vergleichsmedikation. Größere und weitere klinisch bedeutsame Blutungen zeigten dagegen keinen Unterschied (4,8 % vs. 5,0 %) (Lassen et al., 2010a).

Gómez-Outes et al. (2012) schlossen in ihr systematisches Review 16 Studien mit insgesamt 38.747 Patienten ein, um die Wirksamkeit neuer oraler Antikoagulanzien nach Hüft- oder Kniegelenksersatzoperation zu überprüfen. Im Vergleich zu Enoxaparin war das Risiko von symptomatischen venösen Thromboembolien unter Rivaroxaban geringer (relatives Risiko 0,48; 95%-Konfidenzintervall 0,31 bis 0,75) und vergleichbar mit Dabigatran (0,71; 0,23 bis 2,12) und Apixaban (0,82; 0,41 bis 1,64). Verglichen zu Enoxaparin, war das relative Risiko für klinisch relevante Blutungen höher mit Rivaroxaban (1,25; 1,05 bis 1,49), ähnlich wie mit Dabigatran (1,12; 0,94 bis 1,35) und niedriger mit Apixaban

(0,82; 0,69 bis 0,98). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die bessere Wirksamkeit neuer Antikoagulanzien in der postoperativen Phase mit einem höheren Blutungsrisiko verbunden war.

Prophylaxe von Schlaganfällen und Embolien bei Erwachsenen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF): Um Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Apixaban in der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAF und mindestens einem Risikofaktor zu belegen, wurden insgesamt 23.799 Patienten in das klinische Entwicklungsprogramm aufgenommen. In der doppelblinden ARISTOLE-Studie (Granger et al., 2011; Wallentin et al., 2013), mit insgesamt 18.201 Patienten, wurde Apixaban (zweimal täglich 5 mg bzw. 2,5 mg bei bestimmten Patientengruppen) gegen Warfarin (Ziel-INR im Bereich von 2,0 bis 3,0) über einen Zeitraum von 1,8 Jahren verglichen. Hinsichtlich der Reduktion des primären Endpunktes der Studie (Schlaganfall oder systemische Embolie) zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Überlegenheit. In der AVERROES-Studie (Conolly et al., 2011) erhielten die Patienten im Mittel über 14 Monate ihre Studienmedikation (entweder zweimal täglich 5 mg Apixaban oder Acetylsalicylsäure (81 bis 324 mg) einmal täglich). Aufgrund der Tatsache, dass Apixaban einen eindeutigen Vorteil im primären Endpunkt (Schlaganfall oder systemische Embolie) gegenüber Acetylsalicylsäure aufwies (1,6 % vs. 3,7 %) und das Sicherheitsprofil vergleichbar war, wurde diese Studie vorzeitig abgebrochen. Häufig auftretende Nebenwirkungen waren Anämie, Blutung, Bluterguss und Übelkeit in den VTE-Studien sowie Epistaxis, Konfusion, Hämaturie, Blutungen am Auge und gastrointestinale Blutungen in beiden Phase-III-NVAF-Studien.

Die Subgruppen-Meta-Analyse von Gómez-Outes et al. (2013) ergab, dass die neuen oralen Antikoagulanzien zur Vorbeugung von Schlaganfällen und nicht-hämorrhagischen, systemischen Embolien nicht wirksamer sind als Warfarin, allerdings verbunden mit einem geringeren Risiko von intrakranialen Blutungen.

Leitlinienempfehlungen

Venöse Thromboembolien (VTE): Basismaßnahmen wie beispielweise Frühmobilisation und Bewegungsübungen, physikalische (z.B. medizinische Thrombose-Prophylaxe-Strümpfe) sowie medikamentöse Maßnahmen werden zur VTE-Prophylaxe zusammengefasst, wobei sich der Umfang nach der jeweiligen Risikogruppe richtet. Während regelmäßig angewendete Basismaßnahmen für Patienten mit einem niedrigen VTE-Risiko ausreichend sind, wird eine medikamentöse VTE-Prophylaxe bei Patienten mit mittlerem und hohem Thromboserisiko durchgeführt. Zugelassene Arzneimittel zur wirksamen medikamentösen VTE-Prophylaxe sind Heparine, Danaparoid sowie Faktor Xa-Inhibitoren (parenteral: Fondaparinux, oral: Rivaroxaban) (AWMF, 2009). Aufgrund der Aktualität der Leitlinie ist der neue Wirkstoff noch nicht mit aufgeführt.

Nicht-valvuläres Vorhofflimmern: Um weiteren Herzrhythmusstörungen vorzubeugen, führt der Weg oft zur medikamentösen Therapie. Dabei werden sogenannte Antiarryhythmika im Wesentlichen in die Klassen Ia bis IV eingeteilt. Die Bedeutung der Klassen Ia- und Ib-Antiarrhythmika ist in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen. So hat beispielsweise Lidocain (Klasse Ib) seine Stellung in den Behandlungsempfehlungen als Standardmittel zur Unterbrechung von anhaltendem Kammerflimmern an Amiodaron (Klasse III) verloren, welches hier besser wirksam ist. Bei strenger Indikationsstellung sind Flecainid und Propafenon (Klasse Ic) weiterhin Wirkstoffe der ersten Wahl zur Rückfall-

prophylaxe bei Vorhofflimmern und Vorhofflattern, sofern keine strukturelle Herzerkrankung wie die Koronare Herzkrankheit (KHK) vorliegt. Betablocker (Klasse II) sind als Herzfrequenz-senkende Arzneimittel ebenso erste Wahl zur Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern. Klasse IV-Antiarrhythmika wie Verapamil eignen sich insbesondere zur Akutbehandlung der sogenannten AV-Knoten-Reentry-Tachykardie. Hierbei handelt es sich um die am häufigsten anfallsartig (paroxysmal) auftretende Herzrhythmusstörung (Windt et al., 2013). Mit Apixaban besteht eine weitere Therapieoption für nicht-valvuläres Vorhofflimmern. Die aktualisierte ESC-Leitlinie (ESC, 2012) empfiehlt orale Faktor-Xa-Inhibitoren wie beispielsweise Rivaroxaban oder Apixaban für Patienten u.a. mit CHA2DS2-VASs-Score gleich oder größer 2, sofern keine Kontraindikationen vorliegen (ESC, 2012). Für Apixaban gilt als Therapieempfehlung eine Tagesdosis von 2 × 5 mg; die Dosis sollte auf 2 × 2,5 mg Apixaban reduziert werden, wenn zwei der drei Risikofaktoren wie Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg und Serum-Kreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 µmol/L) vorliegen. In seiner aktuellen Empfehlung erwähnt mittlerweile auch das NICE Apixaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NICE, 2013), jedoch lediglich als Option, ohne dass eine Präferenz gegenüber Cumarinen angedeutet wird. Insgesamt machen sowohl nationale Empfehlungen wie auch internationale Leitlinien keine einheitlichen Aussagen darüber, welche Antikoagulanzien bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern bevorzugt verordnet werden sollen (a-t, 2014). Das arznei-telegramm hält Cumarine auch weiter für den Standard, wenn bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern eine orale Antikoagulation indiziert ist. Sollte unter Cumarinen nachweislich keine gute INR-Einstellung gelingen, INR-Kontrollen nicht möglich sein oder spezifische Kontraindikationen oder Interaktionsrisiken für Cumarine vorliegen, sieht hier das a-t in Apixaban® derzeit die beste Alternative (a-t, 2014a).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Venöse Thromboembolien (VTE): Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der Gemeinsame Bundesausschuss niedermolekulare Heparine (z.B. Enoxaparin) fest und bewertete den Nutzen der im Herstellerdossier genannten Studiendaten für Apixaban. Daraus ergab sich für Patientinnen und Patienten mit Hüftgelenkersatz ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen**. Dagegen wurde für Patienten mit elektiver Kniegelenkersatzoperation **kein Beleg für einen Zusatznutzen** von Apixaban festgestellt: So schützt der neue Wirkstoff ähnlich gut vor tiefen Beinvenenthrombosen, es kam hier jedoch häufiger zu Lungenembolien als bei der Vergleichstherapie (G-BA, 2012b).

Nicht-valvuläres Vorhofflimmern: Als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der Zusatznutzenbewertung wurde Apixaban mit Vitamin-K-Antagonisten (hier: Warfarin) verglichen. Hier stellte der G-BA einen **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten fest. Zwar ist die Gesamtmortalität bei mindestens 65 Jahre alten Patienten unter Apixaban signifikant niedriger und hämorrhagische Schlaganfälle kamen bei diesen Patienten seltener vor, dennoch ist das Blutungsrisiko bei gleichzeitiger Einnahme weiterer Gerinnungshemmer wie ASS und Clopidogrel zu beachten sowie die Tatsache, dass es kein geeignetes Antidot bei schweren Blutungen gibt (G-BA, 2013b).

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Therapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel			
Apixaban	2 x 2,5 mg täglich	10 - 14[a)] 32 - 38[b)]	31,20 € - 43,68 €[a)] 99,84 € - 118,56 €[b)]
Vergleichstherapie[a)]			
Enoxaparin	1 x täglich (4.000 I.E. anti Xa)	11 - 14	57,97 € - 73,78 €
Vergleichstherapie[b)]			
Enoxaparin	1 x täglich (4.000 I.E. anti Xa)	11 - 35	57,97 € - 184,45 €

*) pro Patient pro Operation **) Stand Lauer-Taxe 15.02.2014 a) Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation b) Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation

Tabelle 23: Therapiekosten pro Patient pro Operation von Apixaban und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen). Zugelassenes Anwendungsgebiet: zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Jahrestherapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel			
Apixaban	2 x 5 mg täglich	365	1.045,25 €
Vergleichstherapie			
Phenprocoumon	1 x täglich 0,75 mg – 4,5 mg***	365	16,40 € - 98,44 €
Warfarin	1 x täglich 2,5 mg – 10 mg***	365	41,79 € - 167,17 €

*) pro Patient pro Jahr **) Stand Lauer-Taxe 15.02.2014 ***) mögliche Tagesdosen in der Erhaltungstherapie laut Fachinformation

Tabelle 24: Jahrestherapiekosten von Apixaban und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen). Zugelassenes Anwendungsgebiet: zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter 75 Jahre oder älter, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III oder höher)

10.3 Belatacept

Handelsname: Nulojix®	**Hersteller:** Bristol-Myers Squibb
Indikation: Zustand nach Nierentransplantation	**Markteinführung:** Juli 2011
ATC-Code: L04AA28	**DDD:** 12,5 mg
Darreichungsform: Infusionslösung	

Bewertung: siehe Seite 40

Wirkstoff und Pharmakologie

Das lösliche Fusionsprotein Belatacept wird mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters gewonnen. Als selektiver Kostimulationsblocker unterdrückt Belatacept die Aktivierung von T-Zellen durch Blockade bestimmter Moleküle auf sogenannten Antigen-präsentierenden Zellen. T-Zellen erkennen Antigene, also körperfremde Stoffe und Partikel, wenn sie von körpereigenen Zellen auf ihrer Oberfläche präsentiert werden, also Antigen-präsentierende Zellen. Aufgabe der T-Zellen ist es dann, die entsprechenden kranken oder veränderten Zellen zu entfernen. Aktivierte T-Zellen sind somit die vorwiegenden Transmitter der Immunantwort gegen eine transplantierte Niere (EMA, 2013).

Zulassung und Präparat

Seit Juni 2011 ist Nulojix® in Deutschland für erwachsene Patientinnen und Patienten zugelassen. In Kombination mit Corticosteroiden und einer Mycophenolsäure (MPA) ist der neue Wirkstoff indiziert zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Für die Induktionstherapie wird empfohlen, diesem Belatacept-basierten Regime einen Interleukin (IL)-2-Rezeptorantagonisten hinzuzufügen (Bristol-Myers Squibb, 2013c). Die empfohlene Dosis basiert auf dem Körpergewicht des Patienten. Die Gabe des Wirkstoffes erfolgt als Infusion in die Blutbahn und wird bereits am Tag der Transplantation verabreicht, weitere Infusionen bekommt der Patient an Tag 5, 14 und 28. Die Erhaltungsphase wird am Ende der Woche 16 eingeleitet und das Präparat wird nur noch alle vier Wochen gegeben (Bristol-Myers Squibb, 2013c).

Informationen zum Indikationsgebiet

Organtransplantationen sind bei chronischem Organversagen oft die einzige Möglichkeit einer Therapie und gelten inzwischen als nicht mehr weg zu denkender Teil einer modernen Gesundheitsversorgung bei lebensbedrohenden Krankheiten. Bei einer Transplantation werden entweder Zellen, Gewebe oder ganze Organe verpflanzt. In Abhängigkeit von der Herkunft der Zellen unterscheidet man autologe (Spender und Empfänger sind dieselbe Person, beispielsweise bei Hauttransplantationen, Bypass) und allogene (Spender und Empfänger sind nicht dieselbe Person) Transplantationen. Dabei werden derzeit von den durchbluteten Organen Niere, Leber, Herz, Lunge, Bauchspeicheldrüse und Darm übertragen. Allein im Jahr 2009 wurden in Deutschland 2.800 Nieren verpflanzt – Tendenz steigend – für die sich auch die beste Ein-Jahres-Transplantatüberlebensrate zeigt (Lange & von der Lippe, 2011). Organtransplantierte Personen müssen dauerhaft Medikamente einnehmen, die das körpereigene Immunsystem unterdrücken, damit das Spenderorgan nicht wieder abgestoßen wird.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Wirksamkeit und Sicherheit wurden in zwei klinischen Phase-III-Studien untersucht, wobei sie sich hinsichtlich der Kriterien, nach denen die Spenderorgane für die Transplantation ausgewählt worden waren, unterschieden. Bei der ersten Studie um Vinceti et al. (2010; BENEFIT) stammten die Nieren von nach Standardkriterien ausgewählten Spendern (*Standard Criteria Donors*, SCD). Die Organe kamen etwa zur Hälfte von Lebendspendern, die andere Hälfte von zum Beispiel nach Unfalltod verstorbenen Spendern. Bei der zweiten Studie (Durrbach et al., 2010; BENEFIT-EXT) wurden die Spender nach sogenannten erweiterten Kriterien ausgewählt (*Extended Criteria Donors*, ECD, beispielsweise Spenderalter > 60 Jahre, Spenderalter > 50 Jahre mit Komorbiditäten, Spende nach Herztod, kalte Ischämiezeit[1] > 24 Stunden). Die Nieren stammten ausschließlich von verstorbenen Patienten. In beiden Studien wurden ein stärker intensives Therapieschema mit Belatacept (6 Monate 10 mg/kg, 6 Monate 5 mg/kg) und ein weniger intensives Therapieschema (3 Monate 10 mg/kg, 9 Monate 5 mg/kg) mit Ciclosporin verglichen.

In der BENEFIT-Studie an 666 Patienten war nach zwölf Monaten das Patienten- und Transplantatüberleben mit beiden Therapieschemata ähnlich wie mit der Vergleichsmedikation Ciclosporin (95 % und 97 % vs. 93 %), allerdings konnte unter Belatacept eine verbesserte Nierenfunktion festgestellt werden (glomeruläre Filtrationsrate 65,0 und 63,4 vs. 50,4 ml/Minute). Akute Abstoßungsreaktionen kamen unter Belatacept häufiger vor (22 % und 17 % vs. 7 %). Harn- und Atemwegsinfektionen sowie Cytomegalievirusinfektionen waren in allen Gruppen die häufigsten Nebenwirkungen. Jedoch traten unter Belatacept häufiger Malignome auf. Auffällig war, dass vier der sechs Patienten bekannte Risikofaktoren wie Ebstein-Barr-Virus (EBV)-negative Serologie oder eine T-Zellreduktionsbehandlung nach akuter Abstoßungsreaktion aufwiesen. Aus diesem Grund sollen EBV-negative Patienten nicht mit Belatacept behandelt werden (Bristol-Myers Squibb, 2013). Auch in der zweiten Studie von Durrbach et al. (2010) waren sowohl das Patienten- und Transplantatüberleben nach zwölf Monaten mit beiden Dosierungen von Belatacept vergleichbar wie mit Ciclosporin (86 % und 89 % vs. 85 %) als auch die Nierenfunktion besser als mit Ciclosporin (glomeruläre Filtrationsrate 52,1 und 49,5 vs. 45,2 ml/Minute). Die Häufigkeit akuter Abstoßungsreaktionen war in allen Gruppen ähnlich (18 % und 18 % vs. 14 %), ebenso das Auftreten von Infektionen und Malignomen. Auch hier traten unter Belatacept wiederum häufiger EBV-assoziierte, lymphoproliferative Störungen auf.

Im März 2013 informierte Bristol-Myers Squibb über ein 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 (BfArM, 2013).

Leitlinienempfehlungen

Die KDIGO-Leitlinie zur Betreuung von Nierentransplantatempfängern unterscheidet im Therapieschema jeweils nach Induktionstherapie, initialer Therapie und Langzeit-Erhaltungstherapie. Dabei wird die Induktionstherapie mit einem „Biological“ als Teil der initialen immunsuppressiven Therapie bei Nierentransplantatempfängern eingeleitet. Mittel der ersten Wahl ist ein Interleukin (IL)-2-

[1] Ischämiezeit ist die Zeitspanne, für die ein Organ zwischen Entnahme und Transplantation aufbewahrt wird.

Rezeptorantagonist. Zur initialen Erhaltungstherapie wird eine Kombination von immunsuppressiven Medikamenten, einschließlich eines Calcineurininhibitors und eines Proliferationshemmers, mit oder ohne Steroiden, empfohlen. Dabei sind Tacrolimus als Calcineurininhibitor und Mycophenolat als antiproliferative Therapie Mittel der ersten Wahl. Als Langzeit-Erhaltungstherapie sollte die angestrebte, niedrigste Erhaltungsdosis der Immunsuppression zwei bis vier Monate nach Transplantation erreicht und die Therapie mit Calcineurininhibitoren fortgesetzt werden. Die medikamentöse Gabe von Prednison sollte weitergeführt werden, wenn schon länger als eine Woche nach der Transplantation damit therapiert wurde (Türk et al., 2010). In gängigen Leitlinien findet der neue Wirkstoff derzeit keine Erwähnung, was auch am Aktualisierungszeitpunkt der jeweiligen Fassung liegen könnte.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Die Nutzenbewertung von Nulojix® durch den Gemeinsamen Bundesausschuss ergab hinsichtlich der Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben, einen **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** (G-BA, 2012c), und zwar unabhängig davon, ob die Patienten ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) oder mit erweiterten Kriterien (ECD) erhielten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie war jeweils Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil. Bei Patienten, die ein Transplantat eines Spenders nach SCD erhielten, sieht der G-BA in der Gesamtschau aller Endpunkte das **Ausmaß des Zusatznutzens** vor dem Hintergrund des Schweregrades der Erkrankung zusammenfassend als **„gering“** quantifiziert an. Ausschlaggebend für diese Bewertung sind die Ergebnisse auf Endpunktebene zur „Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5“, „Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse“ und „Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“, die eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie moderate Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens zeigten. Stammte das Transplantat von einem ECD-Spender, sieht der G-BA in der Gesamtschau aller Endpunkte das **Ausmaß des Zusatznutzens** vor dem Hintergrund des Schweregrades der Erkrankung zusammenfassend als **„gering“** quantifiziert an. Ausschlaggebend für diese Bewertung ist auch hier das Ergebnis auf Endpunktebene zur „Niereninsuffizienz mit CKD-Stadium 4/5“, das gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur eine moderate Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens zeigte.

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Therapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel			
Belatacept	alle 4 Wochen 5mg/kg KG	13	14.009,46 €
Mycophenolatmofetil	2 x täglich 1.000 mg	365	2.703,86 €
Prednisolon	2 x täglich 2,5 mg	365	52,16 €
Vergleichstherapie			
Ciclosporin A	2 x täglich 50 / 100 mg***)	365	4.074,00 €
Mycophenolatmofetil	2 x täglich 1.000 mg	365	2.703,86 €
Prednisolon	2 x täglich 2,5 mg	365	52,16 €

*) pro Patient pro Jahr **) Stand Lauer-Taxe 15.02.2014 ***) im Median 300 mg täglich (laut FI 2 – 6 mg/kg KG)

Tabelle 25: Jahrestherapiekosten von Belatacept und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen). Zur Ermittlung der Therapiekosten wird die Dosierung der Erhaltungsphase zugrunde gelegt (wenn die Dosierung nach kg Körpergewicht geht, wird ein Gewicht von 72 kg angenommen)

10.4 Belimumab

Handelsname: Benlysta®	**Hersteller:** GSK
Indikation: Systemischer Lupus	**Markteinführung:** Juli 2011
ATC-Code: L04AA26	**DDD:** 25 mg
Darreichungsform: Infusionslösung	

Bewertung: siehe Seite 43

Wirkstoff und Pharmakologie

Patientinnen und Patienten, bei denen ein systemischer Lupus erythematodes nachgewiesen werden konnte, weisen erhöhte Spiegel des B-Lymphozyten-Stimulators BLyS auf. B-Zellen beginnen mit der Produktion von Antikörpern, sobald sie vom Botenstoff BLyS aktiviert werden. Diese Antikörper tragen dazu bei, körpereigenes gesundes Gewebe zu attackieren und zu zerstören. Der monoklonale Antikörper Belimumab blockiert nun spezifisch die Bindung von BLyS an seinen Rezeptoren auf den B-Zellen, so dass der Antikörperspiegel gesenkt und die Krankheitsaktivität reduziert wird (Furie, 2011; gesundheitsinformation.de, 2012).

Zulassung und Präparat

Benlysta® wurde im Juli 2011 von der EMA zugelassen und ist indiziert als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen bzw. bei denen die Erkrankung trotz Standardbehandlung weiter aktiv ist. Um Nebenwirkungen abzufangen kann vor Infusionsgabe eine Prämedikation bestehend aus einem Antihistaminikum mit oder ohne Antipyretikum verabreicht werden (GSK, 2013a).

Informationen zum Indikationsgebiet

Der systemische Lupus erythematodes (auch „Schmetterlingsflechte“) zählt zu den Autoimmunerkrankungen und betrifft potenziell den ganzen Körper. Die Symptome und Beschwerden sind vielfältig und reichen vom Schmetterlingserythem, einem charakteristisch rötlichen („erythematösen“) Hautausschlag, der sich schmetterlingsförmig über Wangen und Nase im Gesicht verteilt und oft durch Sonnenlicht ausgelöst oder verstärkt wird, bis hin zu Arthritis oder Befall einzelner oder mehrerer Organsysteme (insbesondere der Niere und des Zentrale Nervensystems). Oft löst die Erkrankung eine tiefgehende Ermüdung (*Fatigue*) aus. Therapiemaßnahmen erfolgen symptomspezifisch und helfen, Schäden an den Organen zu vermeiden. Patienten mit LSE sind besonders anfällig für virale, bakterielle und Pilzinfektionen, oft müssen diese konsequent behandelt werden, da Infektionen das Risiko für bleibende Organschäden erhöhen. Die Erkrankung ist selten (ca. 25/100.000 Einwohner) und tritt deutlich häufiger bei Frauen als bei Männern auf (AWMF, 2013; DGRh, 2013).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung von Belimumab basiert auf den Ergebnissen zweier multizentrischer, randomisierter Phase-III-Studien BLISS-52 (Navarra et al., 2011) mit 865 Patienten und BLISS-76 (Furie et al., 2011) mit 819 Patienten. Die Studienteilnehmer waren in beiden Studien „seropositiv“ (ANA kleiner oder gleich 1:80 und/oder Anti-DNA-Antikörper kleiner oder gleich 30 IU/ml) mit einer mäßig- bis mittelgradigen Krankheitsaktivität (SELENA-SLEDAI Score größer oder gleich 6). Kontraindikationen für eine Studienteilnahme waren eine schwere aktive Lupusnephritis bzw. ZNS-Beteiligung. Die Patienten erhielten zusätzlich zur Standardtherapie (bestehend aus einem Antimalariamittel, Immunsuppressiva und Glucocorticoiden) entsprechend des empfohlenen Dosisregimes randomisiert entweder intravenös 1 oder 10 mg Belimumab pro kg Körpergewicht oder Placebo (Tag 0, 14, 28, danach alle 28 Tage). Primärer Endpunkt war der *SLE-Responder-Index* (SRI) nach 52 Wochen. Dieser SRI war nach den Ergebnissen der Phase-II-Studie entwickelt worden (Wallace et al., 2009), in der sich gezeigt hatte, dass „seropositive“ Patienten im Vergleich zu anderen Patienten in diesem Responder-Index eine signifikant bessere Ansprechrate unter Belimumab zeigten (46 % vs. 29 %). Dabei ist der SRI ein aus drei Kriterien zusammengesetzter Endpunkt (Reduktion um mindestens vier Punkte im SELENA-SLEDAI-Index, der die Krankheitsaktivität misst, keine Verschlechterung eines Organsystems sowie keine Verschlechterung des Allgemeinbefindens). Sowohl in BLISS-52 als auch in BLISS-76 zeigten sich signifikant höhere SRI-Ansprechraten unter Belimumab plus Standardtherapie nach 52 Wochen [BLISS-52: 58 % (Belimumab 10 mg/kg) im Vergleich zu 44 % (Standardtherapie allein); BLISS 76: 43,2 % (Belimumab 10 mg/kg) im Vergleich zu 33,5 % (Standardtherapie allein)]. Post-hoc Analysen der gepoolten Daten aus beiden Studien (n = 1.684 Patienten) ermittelten ein besseres Ansprechen bei Studienteilnehmern mit höherer Krankheitsaktivität (SELENA-SLEDAI ≥ 10), niedrigem Komplement, positiven Anti-DNA-Antikörpern oder Glucocorticoidtherapie (van Vollenhoven et al., 2012). Bei Patienten mit niedrigem Komplement bzw. positiven Anti-DNA-Antikörpern zeigten sich nach 52 Wochen signifikant höhere SRI-Ansprechraten [51,5 % (Belimumab 10 mg/kg) und 41,5 % (Belimumab 1 mg/kg) im Vergleich zu 31,7 % (Standardtherapie allein)]. Bei Patienten mit einem SELENA-SLEDAI ≥ 10 lag die Rate bei 63,2 % bzw. 58 % [vs. 44,3 %] (van Vollenhoven et al., 2012). In der gepoolten Datenanalyse zeigte sich ferner, dass in der Gruppe mit niedrigem Komplement/hohen Anti-DNA-Antikörpern die Anzahl schwerer Schübe bis Woche 52 unter Belimumab signifikant reduziert wurde. Eine signifikante Verbesserung der körperlichen Komponente konnte im SF-36 und für Fatigue ermittelt werden. Unterschiede in Bezug auf Fatigue zeigten sich bereits nach acht Wochen, die bis zum Studienende anhielten (van Vollenhoven et al., 2012). Auch konnte in den beiden Phase-III-Studien ein Glucocorticoid-sparender Effekt dokumentiert werden. Sowohl in der Phase II- als auch in beiden Phase III-Studien zeigte sich unter Belimumab auch in Ergänzung zur Standardtherapie eine gute Verträglichkeit und für alle untersuchten Dosierungen im Vergleich zu Placebo keine gesteigerte Rate unerwünschter Ereignisse. Häufigste Nebenwirkungen waren u.a. Übelkeit, gastrointestinale Beschwerden, Atemwegsinfekte, Schmerzen in den Extremitäten, Hautausschläge und Fieber.
Schon zum Zeitpunkt der Zulassung von Benlysta® war eine im Vergleich zu Placebo erhöhte Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen bekannt. Daher sind entsprechende Informationen und Warnhinweise seit der Zulassung in der Fachinformation enthalten. Im März 2012 machte der Hersteller in einem Rote-Hand-Brief darauf aufmerksam, dass die Gabe von Belimumab zu schweren oder lebensbedrohlichen Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen führen kann, von denen einige erst nach einigen Stunden, z.B. am Abend des Infusionstages, auftraten. Eine Patientin verstarb, nachdem sie nach der zweiten Belimumab-Infusion ein Atemnotsyndrom mit nachfolgender Hypoxie und Angioödem entwickelt hatte; diese Patientin hatte multiple Arzneimittelallergien in der Vorgeschichte (GSK, 2012).

Leitlinienempfehlungen

Derzeit umfassen die aktuell eingesetzten Therapieformen die Gabe von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR), Antimalariamitteln und Immunsuppressiva, die mit teilweise ernsten unerwünschten Kurz- und Langzeiteffekten verbunden sind. Aufgrund der Tatsache, dass B-Lymphozyten in der Krankheitsentstehung und -entwicklung der SLE eine zentrale Rolle spielen, wurde in den letzten Jahren das Interesse insbesondere auf spezifischere B-Zellen-gerichtete Therapien gelenkt.

Auf der Basis des aktuellen Kenntnisstandes empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. den Einsatz von Belimumab bei Patienten mit gesichertem und klinisch und serologisch aktivem systemischen Lupus erythematodes (Autoantikörper-positiv) trotz einer individuell angepassten Standardtherapie. Die Standardtherapie besteht in der Regel aus einem Antimalariamittel, einem Immunsupressivum (z.B. Azathioprin) und bzw. oder Glucocorticoiden. Ebenfalls häufig angewendet werden Methotrexat und Mycophenolat-Mofetil (MMF), für die es in Deutschland jedoch keine Zulassung beim SLE gibt (DGRh, 2013).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der Gesetzgeber sieht vor, dass sich alle seit 2011 neu zugelassenen Arzneimittel einer frühen Nutzenbewertung unterziehen müssen. Für erwachsene Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen, sieht der Gemeinsame Bundesausschuss einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber einer optimierten Standardtherapie bestehend aus Chloroquin/Hydroxychloroquin, nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAIDs), Glucocorticoiden, Azathioprin sowie ggf. Cyclophosphamid unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus der Wirkstoffe (G-BA, 2012d).

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Therapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel			
Belimumab	Jahr 1: an den Tagen 0, 14, 28 sowie anschließend alle 4 Wochen 10 mg/kg KG***	15	17.477,40 €
	ab Jahr 2: alle 4 Wochen 10 mg/kg KG***	13	15.147,08 €

*) pro Patient pro Jahr **) Stand Lauer-Taxe 15.02.2014 ***) berechnet auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 72 kg

Tabelle 26: Jahrestherapiekosten von Belimumab als *Add-On-Therapie* (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen bzw. Standardtherapie)

10.5 Boceprevir

Handelsname: Victrelis®	**Hersteller:** MSD
Indikation: Chronische Hepatitis C	**Markteinführung:** September 2011
ATC-Code: J05AE12	**DDD:** 2.400 mg
Darreichungsform: Hartkapseln	

Bewertung: siehe Seite 46

Wirkstoff und Pharmakologie

Boceprevir ist ein Inhibitor der viralen NS3-Protease des Hepatitis-C-Virus (HCV) vom Genotyp 1. Durch Bindung an die Seringruppe im aktiven Zentrum der NS3-Protease blockiert es die Virusvermehrung in infizierten Zellen. Um eine Resistenzbildung zu verhindern, wird das neue Arzneimittel mit Standardmedikamenten kombiniert (Poordad et al., 2011).

Zulassung und Präparat

Victrelis® wurde im Juli 2011 von der Europäischen Arzneimittelagentur in einem beschleunigten Verfahren zugelassen und ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C (CHC)-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit PegInterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter[1] Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben (MSD, 2013). Vor der Einnahme von Boceprevir beginnt die Therapie mit einer vierwöchigen Vorbehandlung mit PegInterferon alfa (einmal wöchentlich subkutan) und Ribavirin (täglich eine Tablette). Nach diesen vier Wochen soll zusätzlich Boceprevir (dreimal täglich je vier Kapseln) zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Behandlungsdauer richtet sich dabei nach Krankheitsbild und -verlauf und kann bis zu 48 Wochen betragen (MSD, 2013).

Informationen zum Indikationsgebiet

Schätzungsweise zwei bis fünf Millionen HCV-positive Personen leben derzeit in Europa, wobei sich hohe Antikörperprävalenzen vor allem in bestimmten Bevölkerungsgruppen finden, z.B. intravenöse Drogennutzer (bedingt durch das Benutzen desselben Bestecks, sogenanntes „*needle sharing*“), Dialysepatienten sowie Personen, die vor 1991 polytransformiert wurden oder vor Ende der 80er Jahre Plasmaderivate erhielten (RKI, 2012). Die früher häufige Übertragung über Blutprodukte ist seit 1990 durch das Screening von Blutspendern auf HCV-Antikörper und HCV-RNA praktisch ausgeschlossen (Schwabe & Paffrath, 2012). Speichel, Schweiß, Tränen und Sperma können in Abhängigkeit von der Viruskonzentration im Blut ebenfalls das HCV aufweisen, allerdings gilt die Ansteckung als unwahrscheinlich. Gleiches gilt für die Übertragung durch Muttermilch. Haben sich Personen mit dem HCV angesteckt, so verläuft die Infektion häufig ohne auffällige klinische Symptomatik oder geht mit unspezifischen, z.B. grippeähnlichen Symptomen einher. Auch die chronische Form (länger als sechs Monate fortbestehende Infektion mit dem HCV) ist klinisch häufig uncharakteristisch und mild verlaufend und durch Müdigkeit, unspezifische Oberbauchbeschwerden, Leistungsabfall sowie teilweise

[1] Von einer kompensierten Lebererkrankung spricht man, wenn das Organ geschädigt ist, aber noch eine normale Funktion aufweist.

Juckreiz und Gelenkbeschwerden gekennzeichnet. Leberzirrhose sowie eine erhöhte Gefahr, ein Leberzellkarzinom zu entwickeln, zählen zu den langfristigen Risiken der Hepatitis C, weswegen eine Viruseradikation bei jedem infizierten Patienten angestrebt wird. Eine Schutzimpfung gegen Hepatitis C ist derzeit nicht verfügbar (RKI, 2012).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung von Boceprevir basiert vorwiegend auf zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien. Die Wirksamkeit von Boceprevir als Therapie für eine chronische Hepatitis C-Virusinfektion vom Genotyp 1 bzw. 1a und 1b wurde bei erwachsenen Patienten untersucht, die nicht vorbehandelt waren (Poordad et al., 2011; SPRINT-2) bzw. die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen oder einen Rückfall erlitten hatten (Bacon et al., 2011; RESPOND-2). Primärer Endpunkt war jeweils das anhaltende virologische Ansprechen (SVR)[1], definiert als fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut mindestens 24 Wochen nach dem Ende der Therapie. In der Phase-III-Studie zur Ersttherapie wurden insgesamt 1.097 Patienten in drei Gruppen randomisiert. Alle Patienten erhielten eine vierwöchige PegInterferon/Ribavirin *Lead-in*-Phase. Anschließend erhielt Gruppe 1 (Kontroll-Gruppe) PegInterferon alpha-2b, Ribavirin und Placebo über 44 Wochen, Gruppe 2 (individualisierte Therapie) erhielt Boceprevir und PegInterferon alfa-2b plus Ribavirin über 24 Wochen und diejenigen mit einer HCV-RNA-Negativierung zwischen den Wochen acht und 24 erhielten für weitere 20 Wochen Placebo plus PegInterferon alfa-2b und Ribavirin, die dritte Gruppe (feste Therapie) erhielt Boceprevir plus PegInterferon alfa-2b und Ribavirin über 44 Wochen. Die virologischen Ansprechraten aus der Phase-III-Studie zeigten eine signifikante Steigerung der SVR-Raten im Vergleich zur Kontrolle (bei therapienaiven Patienten 63,3 % vs. 37,7 % und bei therapieerfahrenen Patienten 58,6 % vs. 21,3 %) sowie die Möglichkeit einer Therapieverkürzung auf 28 Wochen bei Erreichen eines anhaltenden raschen virologischen Ansprechens. Eine Ausnahme stellten Patienten mit Zirrhose dar, bei denen es dennoch zu hohen Rückfallraten kam. Retrospektiv wurde ebenfalls die Möglichkeit der frühzeitigen Erkennung eines fehlenden virologischen Ansprechens untersucht, die mit 100%iger Sicherheit einen mangelnden SVR vorhersagt. Es ist unklar, wie lange die Fortführung der Gabe des Protease-Inhibitors bei negativer HCV-RNA notwendig ist. Für die Re-Therapie mit Boceprevir wurden insgesamt 403 Patienten in einen Kontrollarm mit PegInterferon alfa-2b, Ribavirin und Placebo über 48 Wochen sowie einen Boceprevir-Arm mit fester Therapiedauer von 48 Wochen und einen Boceprevir-Arm mit individualisierter Therapie über 36 oder 48 Wochen je nach Ansprechen zu Woche 8 (Woche 4 der Triple-Therapie) der Therapie randomisiert (Bacon et al., 2011). Auch hier erhielten alle Patienten zuvor wieder eine *Lead-in*-Phase über vier Wochen. In die Studie aufgenommen wurden ausschließlich Patienten, die einen Rückfall erlitten hatten oder mit einem partiellen virologischen Ansprechen auf eine PegInterferon/Ribavirin-Vortherapie. Auch hier zeigte sich eine signifikante Steigerung der SVR-Raten sowohl für die Patienten, die zuvor einen Rückfall erlitten hatten als auch für die partiellen *Non-Responder* im Vergleich zum Placebo-Arm. In der Zulassung wird für die Re-Therapie mit Boceprevir grundsätzlich eine Therapie über 48 Wochen ohne die Möglichkeit einer Therapieverkürzung empfohlen, da höhere SVR-Raten im Boceprevir-Arm über 48 Wochen im Vergleich zum Arm mit der individualisierten Therapie (75 % vs. 69 %) erreicht wurden (EMA, 2013a). Eine Anämie (Hb < 10 g/dl) trat bei den mit Boceprevir behandelten Patienten fast doppelt so häufig auf wie bei denen, die nur Placebo erhielten.

[1] *Sustained Virological Response*, Marker für die Ausheilung einer Hepatitis C unter einer antiviralen Therapie.

Im Februar 2012 informierte der pharmazeutische Unternehmer in einem Rote-Hand-Brief über Arzneimittelinteraktionen zwischen Victrelis (Boceprevir) und Ritonavir-geboosterten HIV-Protease-Inhibitoren (MSD, 2012). Pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen können, so der pharmazeutische Unternehmer, für Patienten, die sowohl an einer chronischen Hepatitis C-Infektion als auch an einer HIV-Infektion leiden, klinisch signifikant sein, da bei gleichzeitiger Anwendung die Wirksamkeit dieser Arzneimittel vermindert sein kann. Daten zu pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkungen mit anderen Ritonavir-geboosterten Protease-Inhibitoren liegen nicht vor.

Leitlinienempfehlungen

Bei nicht vorbehandelten Patienten stellt eine chronische Hepatitis C eine Indikation zur antiviralen Therapie dar, wobei ein frühzeitiger Behandlungsbeginn die Chancen auf ein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) erhöht. Dabei sind erhöhte Transaminasen und bzw. oder der Nachweis einer Fibrose keine in jedem Fall notwendige Voraussetzung für die Indikationsstellung zur Therapie (Sarrazin et al., 2010). Bei Patienten mit *Relapse* besteht prinzipiell eine Indikation zur Re-Therapie. Wie schnell diese Behandlung stattfinden soll, hängt allerdings von individuellen Faktoren des Patienten ab. So ist bei asymptomatischen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion und geringer Krankheitsaktivität zunächst auch ein abwartendes Verhalten im Hinblick auf zukünftige Therapieoptionen gerechtfertigt (Sarrazin et al., 2010). Bei Patienten mit fehlendem Ansprechen auf eine Vortherapie (= *Non-Response*), die zuvor keine adäquate Standardtherapie erhalten haben, wird eine Re-Therapie empfohlen. Dabei sollte bei Patienten, die auf eine adäquat dosierte Standardtherapie (mit Peg-IFN plus Ribavirin) nicht virologisch angesprochen haben, nur in Ausnahmefällen eine Re-Therapie erfolgen (Sarrazin et al., 2010).

Bisher stellte die Kombination von PegInterferon mit Ribavirin die Standardtherapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, Genotyp-1-Infektion dar. Mit der Zulassung der Protease-Inhibitoren Boceprevir und Telaprevir ändert sich jedoch die Behandlung. So kommt es unter der Triple-Therapie zu einer signifikanten Steigerung des SVR von 38 bis 44 % auf 63 bis 75 % bei der Erstbehandlung bzw. von durchschnittlich 17 bis 21 % auf 59 bis 66 % bei vortherapierten Patienten im Vergleich zur dualen Kombinationstherapie mit PegInterferon und Ribavirin allein. Ein weiterer Vorteil besteht außerdem in der Möglichkeit der Therapieverkürzung auf 24 bis 28 Wochen bei einem Großteil der Patienten mit einer Ersttherapie als auch bei Patienten mit Rückfall auf eine Vortherapie (Sarrazin et al., 2012). Eine vollständige Überarbeitung der Leitlinie zum Management der HCV-Infektion, die einen ausführlichen Überblick über die Änderungen in der Diagnostik, Prophylaxe, Therapieindikation und zur Therapie geben wird, ist derzeit in Planung. Um allerdings der aktuellen Notwendigkeit einer kurzfristigen Information zur Anwendung von Boceprevir und Telaprevir Rechnung zu tragen, wurde das Positionspapier „Expertenempfehlungen zur *Triple*-Therapie der HCV-Infektion mit Boceprevir und Telaprevir“ unter Mitarbeit der an der Erarbeitung der Leitlinie von 2010 beteiligten Experten erstellt. Unter Beachtung von sich eventuell entwickelnden viralen Resistenzen, auftretenden neuen Nebenwirkungen sowie möglichen schweren, klinisch relevanten Medikamenteninteraktionen beim Einsatz eines Protease-Inhibitors sieht das vorliegende Positionspapier einen Vorteil in der zusätzlichen Gabe von Boceprevir.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der Gesetzgeber sieht vor, dass sich alle seit 2011 neu zugelassenen Arzneimittel einer frühen Nutzenbewertung unterziehen müssen. Der Gemeinsame Bundesausschuss bewertete den Zusatznutzen von Boceprevir im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehend aus PegInterferon plus Ribavirin. Sowohl bei therapienaiven als auch bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1) konstatierte der G-BA einen Hinweis auf einen **Zusatznutzen** von Boceprevir, allerdings **ohne quantifizierbares Ausmaß** (G-BA, 2012e).

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertete den Nutzen auf der Grundlage von Vergleichsstudien, in denen der Boceprevir-Zusatz zur Standardtherapie (PegInterferon alfa, Ribavirin) mit der alleinigen Standardtherapie verglichen wurde. Durch den Zusatz verbesserte sich das „dauerhafte virologische Ansprechen“ (SVR) als ausreichend valide eingeschätzter Surrogatmarker für einen nicht-erhobenen patientenrelevanten Endpunkt (Auftreten von Leberkrebs als Folgekomplikation). Nach der responsegesteuerten Therapie waren bei 63 % der therapienaiven Patienten (Vergleichsgruppe 38 %) und 59 % der Therapieerfahrenen (Vergleichsgruppe 21 %) keine Viren mehr nachweisbar. Aussagen darüber, wie viele Fälle von Leberkarzinomen durch den Zusatz von Boceprevir verhindert werden, ließen sich anhand der vorliegenden Daten nicht treffen. Bei zuvor behandelten Patienten kam es im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie häufiger zur Anämie (selten schwerwiegend).

Erstmals wich der G-BA vom IQWiG-Befund punktuell etwas ab und reduzierte die vier vom IQWiG bewerteten Subgruppen auf zwei, wodurch sich allerdings an der Bewertung der beiden übrigbleibenden Gruppen nichts änderte.

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Jahrestherapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel***			
Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon (Frühresponder[1])	3 x 800 mg täglich 1.000 mg x täglich 1 x wöchentlich 180 µg 4 Wochen Ribavirin + PegInterferon danach 24 Wochen Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	168 196 28	19.022,16 € 4.806,90 € 7.186,25 €0
Vergleichstherapie****			
Ribavirin + PegInterferon (Niedrige Ausgangslast[2,3])	1.000 mg x täglich 1 x wöchentlich 180 µg 24 Wochen Ribavirin + PegInterferon	168 24	4.120,20 € 6.159,64 €

*) pro Patient im Durchschnitt **) Stand Lauer-Taxe 15.02.2014 ***) Therapienaive ohne Zirrhose ****) Therapienaive

[1]HCV-RNA-Bestimmung: Behandlungswoche 8,24: nicht nachweisbar. [2]Patienten vom Genotyp 1 mit niedriger Ausgangsviruslast (LVL) (kleiner oder gleich 800.000 I.E./ml), die bis Woche 4 HCV-RNA negativ werden und bis Woche 24 negativ bleiben. [3]Eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen kann mit einem erhöhten Rückfallrisiko verbunden sein. Bei diesen Patienten sollte die Verträglichkeit der Kombinationstherapie und zusätzliche prognostische Faktoren wie der Fibrosegrad berücksichtigt werden.

Tabelle 27: Jahrestherapiekosten von Boceprevir und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen). Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Jahrestherapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel***			
Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	3 x 800 mg täglich 1.000 mg x täglich 1 x wöchentlich 180 µg 4 Wochen Ribavirin + PegInterferon danach 32 Wochen Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon, danach 12 Wochen Ribavirin + PegInterferon	224 336 48	25.362,88 € 8.240,40 € 12.319,28 €
zu bewertendes Arzneimittel****			
Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	3 x 800 mg täglich 1.000 mg x täglich 1 x wöchentlich 180 µg 4 Wochen Ribavirin + PegInterferon danach 44 Wochen Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	308 336 48	34.873,96 € 8.240,40 € 12.319,28 €
Vergleichstherapie*****			
Ribavirin + PegInterferon	1.000 mg x täglich 1 x wöchentlich 180 µg 48 Wochen Ribavirin + PegInterferon	336 48	8.240,40 € 12.319,28 €

*) pro Patient im Durchschnitt; Abbruchregeln wurden nicht abgebildet **) Stand Lauer-Taxe 15.02.2014 ***) Therapienaive ohne Zirrhose ****) Therapienaive mit Zirrhose *****) Therapienaive

Tabelle 28: Jahrestherapiekosten von Boceprevir und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen). Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion, die nicht frühzeitig auf eine Therapie ansprechen; therapienaive Patienten mit Zirrhose

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Jahrestherapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel***			
Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	3 x 800 mg täglich 1.000 mg x täglich 1 x wöchentlich 180 µg 4 Wochen Ribavirin + PegInterferon, danach 32 Wochen Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon, danach 12 Wochen Ribavirin + PegInterferon	224 336 48	25.362,88 € 8.240,40 € 12.319,28 €
zu bewertendes Arzneimittel****			
Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	3 x 800 mg täglich 1.000 mg x täglich 1 x wöchentlich 180 µg 4 Wochen Ribavirin + PegInterferon, danach 44 Wochen Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	308 336 48	34.873,96 € 8.240,40 € 12.319,28 €
Vergleichstherapie****			
Ribavirin + PegInterferon	1.000 mg x täglich 1 x wöchentlich 180 µg 48 Wochen Ribavirin + PegInterferon	336 48	8.240,40 € 12.319,28 €
Ribavirin + PegInterferon	1.000 mg x täglich 1 x wöchentlich 180 µg 72 Wochen Ribavirin + PegInterferon	504 72	12.360,60 € 18.478,92 €

*) pro Patient im Durchschnitt **) Stand Lauer-Taxe 15.02.2014 ***) Therapieerfahrene ohne Zirrhose; Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit Interferon und Ribavirin nicht angesprochen haben bzw. einen Rückfall erlitten haben ****) Therapieerfahrene mit Zirrhose; Null-Responder *****) Therapieerfahrene

Tabelle 29: Jahrestherapiekosten von Boceprevir und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen). Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen

10.6 Cabazitaxel

Handelsname: Jevtana®	**Hersteller:** Sanofi-Aventis
Indikation: Prostatakrebs (metastasiert)	**Markteinführung:** April 2011
ATC-Code: L01CD04	**DDD:** 2,14 mg
Darreichungsform: Infusionslösung	

Bewertung: siehe Seite 49

Wirkstoff und Pharmakologie

Cabazitaxel zählt wie Docetaxel und Paclitaxel zu den Taxanen. Seine zytotoxische Wirkung beruht auf der Tubulin-Aggregation und Stabilisierung der Mikrotubuli, die bei der Zellteilung eine wichtige Bedeutung haben. Durch Verhinderung des Abbaus der Mikrotubuli und damit auch der Zellteilung führt dies zur Blockade des Zellzyklus und zur Proliferationshemmung der Tumorzellen (Calcagno et al., 2013). Durch seine chemische Modifikation am Taxanring weist es eine verminderte Interaktion mit P-Glykoprotein-Transportern auf und kann dadurch die Docetaxel-Resistenz überwinden.

Zulassung und Präparat

Im März 2011 wurde Cabazitaxel als ein weiteres Zytostatikum aus der Gruppe der Taxane von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zugelassen. Indiziert ist der neue Wirkstoff in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom (mHRPC), die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind.

Um das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen und deren Schweregrad zu vermindern, wird mindestens 30 Minuten vor jeder Anwendung von Jevtana® die intravenöse Gabe eines Antihistaminikums, eines Corticosteroids und eines H2-Antagonisten empfohlen, ebenso eine antiemetische Prophylaxe, die je nach Bedarf oral oder intravenös gegeben werden kann (Sanofi, 2013).

Informationen zum Indikationsgebiet

Ausgehend vom Drüsengewebe der Vorsteherdrüse (Prostata) zählt der Prostatakrebs zu den bösartigen Tumorerkrankungen. Die Krankheit ist im Frühstadium symptomlos und kann erst im fortgeschrittenen Stadium zu Beschwerden wie Blasenentleerungsstörungen, Knochenschmerzen und später Gewichtsverlust und Blutarmut führen. Findet erst dann eine Diagnosestellung statt, liegen häufig schon Metastasen vor. Eine kurative Behandlung ist jedoch nur möglich, wenn es noch nicht zu einer Metastasierung gekommen ist. Aus diesem Grund wird in Deutschland eine regelmäßige Früherkennungsuntersuchung für Männer über 50 Jahren angeboten, um durch eine rechtzeitige Krebsdiagnose die Heilungschance zu erhöhen. Das erklärt auch die beobachtete vermeintlich starke Zunahme des Prostatakarzinoms in den letzten Jahren, die eher auf verbesserte diagnostische Methoden und eine allgemein höhere Lebenserwartung zurückzuführen ist als auf eine tatsächliche Zunahme der Fallzahlen.

Prostatakrebs ist bei Männern in Deutschland die dritthäufigste Ursache krebsbedingter Todesfälle. Jährlich kommt es zu etwa 58.000 Neuerkrankungen in Deutschland, wobei das mittlere Erkrankungsalter bei ca. 69 Jahren liegt. Ungefähr 40 % der männlichen Bevölkerung in den westlichen Industrieländern tragen das Risiko, im Laufe ihres Lebens ein Prostatakarzinom zu entwickeln, aber nur etwa 10 % werden symptomatisch und nur 3 % versterben daran. Das Alter ist der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms, ebenso wie Prostatakarzinome in der engen Verwandtschaft (Vater, Bruder) (DGU, 2011).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

In der zulassungsrelevanten, randomisierten, offenen Phase-III-Studie (de Bono et al., 2010; TROPIC) wurde die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Cabazitaxel an insgesamt 755 Patienten überprüft, die ein hormonrefraktäres, metastasiertes Prostatakarzinom aufwiesen und deren Erkrankung unter oder nach einer Docetaxel-basierten Chemotherapie trotzdem weiter fortgeschritten war. Die Studienteilnehmer erhielten alle täglich 10 mg Prednisolon (oral) und zusätzlich entweder 12 mg/m^2 Mitoxantron (n = 377) oder 25 mg/m^2 Cabazitaxel (n = 378) jeweils i.v. alle drei Wochen. Primärer Endpunkt war die Gesamtüberlebenszeit. Diese war in der Taxan-Gruppe signifikant verlängert (15,1 Monate vs. 12,7 Monate). Im Vergleich zu Mitoxantron sank die Mortalität außerdem um 30 Prozent. Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit stieg von 1,4 auf 2,8 Monate. Zusätzlich konnte für Cabazitaxel eine höhere PSA-Ansprechrate (39,2 % vs. 17,8 %) sowie eine stärkere Reduktion tumorbedingter Schmerzen (9,2 % vs. 7,7 %) im Vergleich zu Mitoxantron nachgewiesen werden. Mehrfach dokumentierte Nebenwirkungen – unabhängig vom Schweregrad – waren mit einer Häufigkeit von mindestens 1 auf zehn Patienten Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wie Neutropenie, Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie, Anorexie, gastrointestinale Beschwerden sowie Ermüdung, Asthenie und Fieber. Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie und Diarrhö. Mit einer Häufigkeit von mindestens 1 auf 100 Patienten traten Harnwegsinfektionen, febrile Neutropenie, periphere Neuropathie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Hypotonie, Muskelspasmen, peripheres Ödem sowie Gewichtsabnahme auf (Sanofi, 2013).

In einem Schreiben vom Oktober 2013 informierte der pharmazeutische Hersteller über ein potenzielles Risiko einer Fehldosierung nach der Zubereitung von Jevtana®, die zu einer Überdosierung mit einer tatsächlich verabreichten Dosis von 15-20 % über der vorgeschriebenen Dosis führen könne (Sanofi, 2013a). Dabei seien die zu erwartenden Komplikationen einer Überdosierung verstärkte Nebenwirkungen wie beispielsweise Knochenmarkssupression und gastrointestinale Störungen.

Leitlinienempfehlungen

Wenn sich bei einem Prostatakarzinom bereits Absiedlungen, sogenannte Metastasen, gebildet haben, ist eine kurative Behandlung grundsätzlich nicht mehr möglich. Androgenentzugstherapien (*Androgen Deprivation Therapies*, ADT) sind die gängigen Initialtherapien bei rezidivierendem oder metastasiertem Prostatakarzinom. Erreicht die Erkrankung ein ADT-resistentes Stadium, ist dies der Übergang zum hormonrefraktären Prostatakarzinom (HRPC) – eine Blockade der Testosteronproduktion in den Hoden kommt nicht mehr infrage, um eine Verlangsamung der Erkrankung zu erreichen. Fachleute sprechen also von einem metastasierten „hormonrefraktären“ oder auch „kastrati-

onsresistenten“ Prostatakarzinom. Patienten mit einem metastasierten HRPC weisen eine schlechte Prognose auf.

Sowohl amerikanische als auch europäische Leitlinien sehen als Erstlinienbehandlung des mHRPC die Kombination aus Docetaxel plus Prednison als Standardtherapie an. Ist die Erkrankung unter Docetaxel progredient, existierte lange kein zugelassener Standard für eine Zweitlinientherapie. Die Deutsche Gesellschaft für Urologie erwähnt in ihrer interdisziplinären Leitlinie die Möglichkeit einer Zweitlinientherapie mit Abirateron oder Cabazitaxel, abhängig vom physischen Zustand des Krebspatienten (DGU, 2011).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der Gesetzgeber sieht vor, dass sich alle seit 2011 neu zugelassenen Arzneimittel einer frühen Nutzenbewertung (nach § 35a des Sozialgesetzbuches V) unterziehen müssen. Die Nutzenbewertung wurde für zwei unterschiedliche Patientengruppen durchgeführt. Zum einen die Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt. Hier bestand die zweckmäßige Vergleichstherapie aus einer palliativen Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie *Best Supportive Care* (z.B. adäquate Schmerztherapie). Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber BSC gaben einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Die zweite Gruppe bildeten die Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen. Hier bestand die zweckmäßige Vergleichstherapie aus Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (Docetaxel-Re-Therapie). Da allerdings die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt werden konnten, konstatierte der Gemeinsame Bundesausschuss den **Zusatznutzen** im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als **nicht belegt** (G-BA, 2012z).

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Therapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel			
Cabazitaxel	alle 3 Wochen, 1 x 50 mg	17***	83.851,99 €
Prednisolon	2 x 5 mg täglich	365	104,39 €
Vergleichstherapie[a)]			
Prednisolon	1 x 5 mg	365	52,20 €
Vergleichstherapie[b)]			
Docetaxel	alle 3 Wochen 1 x 150 mg	17***	23.111,16 €
Prednisolon	2 x 5 mg täglich	365	104,39 €

*) Jahresdurchschnittsverbrauch**) Stand Lauer-Taxe 15.02.2014 ***) rechnerisch auf 1 Jahr standardisiert
[a)]Patientengruppe „*Best Supportive Care*“ [b)]Patientengruppe „Docetaxel-Re-Therapie“

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

10.7 Collagenase (aus Clostridium histolyticum)

Handelsname: Xiapex®	**Hersteller:** Pfizer
Indikation: Morbus Dupuytren	**Markteinführung:** Mai 2011
ATC-Code: M09AB02	**DDD:** 0,9 mg
Darreichungsform: Injektionslösung	

Bewertung: siehe Seite 52

Wirkstoff und Pharmakologie

Als erste injizierbare Therapieoption enthält Xiapex® mikrobielle Collagenase aus Clostridium histolyticum, die sich aus zwei Collagenasen (AUX-I und AUX-II) in einem definierten Massenverhältnis zusammensetzt. Collagenasen sind Enzyme, die unter physiologischen Bedingungen Collagen hydrolysieren und dadurch abbauen können. Injiziert man den Wirkstoff in einen Dupuytren'schen Strang, der zum größten Teil aus interstitiellem Collagen vom Typ I und III besteht, führt dies zu einer enzymatischen Spaltung des Stranges und soll so die verhärteten Bindegewebsfasern zersetzen (EMA, 2013b).

Zulassung und Präparat

Im Februar 2011 erteilte die Europäische Arzneimittelagentur für Xiapex® die Zulassung zur Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur bei Patienten mit einem tastbaren Strang. Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine gutartige Fibromatose der Handinnenfläche mit krankhafter Collagenbildung. Die empfohlene Dosis beträgt 0,58 mg pro Injektion, wobei das zu injizierende Volumen von der Art des behandelten Gelenks abhängig ist. Um die Lösung des Strangs zu unterstützen, sollte ungefähr 24 Stunden nach der Injektion eine Fingerstreckung durchgeführt werden. Falls notwendig, können Injektion und Fingerstreckung nach etwa vier Wochen erneut wiederholt werden (maximal bis zu drei Injektionen pro Strang in etwa vierwöchigen Intervallen). Sollten es zu mehrfachen Kontrakturen gekommen sein, muss die Behandlung jedes einzelnen Stranges nacheinander erfolgen (EMA, 2013b).

Informationen zum Indikationsgebiet

Bei der Dupuytren'schen Kontraktur handelt es sich um eine gutartige, überwiegend in der Hohlhand vorkommende Erkrankung des Bindegewebes. Knoten- und Strangbildung mit Übergreifen auf die Finger können durch einen narbenähnlichen Zug zu einer Beugestellung einzelner oder mehrerer Finger führen (Rhön-Klinikum, 2013). Die auslösenden Ursachen für diese Erkrankung sind nach wie vor unbekannt. Veränderungen in kleinen Blutgefäßen mit Störung der Sauerstoffversorgung im Gewebe werden derzeit als mögliche Ursachen erforscht. Die aufgrund der vorliegenden Beeinträchtigung entstehenden aggressiven Stoffe bewirken möglicherweise ein verändertes Wachstum des Bindegewebes mit einhergehender Verkürzung der Gewebestrukturen und daraus resultierender typischer Fingereinkrümmung. Die Erkrankung tritt familiär gehäuft auf und bei Männern öfter als bei Frauen.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit von mikrobieller Collagenase wurden in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Zulassungsstudien – CORD I (AUX-CC-857) und CORD-II (AUX-CC-859) – bei erwachsenen Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur untersucht. Eingeschlossen wurden die Patienten, die eine Beugekontraktur mit einem tastbaren Strang an mindestens einem Finger (mit Ausnahme des Daumens) von 20° bis 100° in einem Fingergrund-(MP-) Gelenk oder von 20° bis 80° in einem Fingermittel-(PIP-) Gelenk sowie einen positiven „Tischplattentest" (*Table-Top-Test*), definiert als Unfähigkeit, den bzw. die betroffenen Finger und die Handinnenfläche gleichzeitig flach auf eine Tischplatte zu legen, aufweisen konnten. Die Studienteilnehmer erhielten bis zu drei Injektionen im Abstand von vier Wochen in den entsprechend beeinträchtigten Strang mit entweder 0,58 mg mikrobieller Collagenase oder Placebo. Bei Bedarf wurde eine Fingerstreckung ungefähr 24 Stunden nach der Injektion durchgeführt, um die Lösung des Strangs zu erleichtern.

Primärer Endpunkt war in beiden Studien der Anteil Teilnehmer, bei denen etwa vier Wochen nach der letzten Injektion eine Verminderung der Kontraktur des gewählten Primärgelenks (MP oder PIP) auf 5° oder weniger von der Normalposition erreicht werden konnte. Hier zeigte Xiapex® einen klinisch relevanten Nutzen im Vergleich zu Placebo: Der Prozentsatz der Patienten, bei denen eine Reduktion der Kontraktur auf 5° oder weniger nach letzter Injektion erreicht wurde, lag in CORD I zwischen 40-76, % vs. 5,9-7,2 % und in CORD II zwischen 28-65 % vs. 0-9,1 % – in Abhängigkeit vom behandelten Primärgelenk.

Weitere Endpunkte waren: Eine Verminderung des Grades der Kontraktur um 50 % oder mehr gegenüber dem Ausgangswert, die prozentuale Veränderung im Grad der Kontraktur gegenüber dem Ausgangswert, die Veränderung des Bewegungsumfangs gegenüber dem Ausgangswert, die allgemeine Bewertung der Therapiezufriedenheit durch den Patienten und die allgemeine Bewertung des Schweregrades durch den Arzt. Ein Rezidiv einer Kontraktur wurde in Gelenken bewertet, die den primären Endpunkt erreichten. Dieses wurde definiert als die Zunahme einer Gelenkkontraktur auf mindestens 20° bei gleichzeitigem Vorliegen eines tastbaren Strangs zu irgendeinem Zeitpunkt während der Doppelblindphase oder der offenen Verlängerungsphase der Studie, die bis zur letzten verfügbaren Messung bestehen blieb. Insgesamt wurden 838 Gelenke erfolgreich behandelt. Von diesen kam es bei 28 Gelenken zu einem Kontrakturrezidiv (Rezidivrate von 3,3 % nach 12 Monaten nach Erreichen eines klinischen Erfolgs) (EMA, 2013; Hurst et al., 2009). Die am häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen in klinischen Studien waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (periphere Ödeme, beschränkt auf die Injektionsstelle, Kontusion (einschließlich Ekchymose), Blutung und Schmerzen). Häufig klangen die leichten bis mäßigen Reaktionen innerhalb von ein bis zwei Wochen nach Injektion wieder ab. Ebenso wurde von schwerwiegenden therapieassoziierten Nebenwirkungen wie Sehnenruptur (3 Fälle), Tendinitis (1 Fall), anderen Ligamentschäden (1 Fall) und komplexes regionales Schmerzsyndrom (1 Fall) (EMA, 2013) berichtet.

Leitlinienempfehlungen

Derzeit existiert keine aktuelle Leitlinie zu Therapieoptionen der Dupuytren'schen Kontraktur. Die Britische Gesellschaft für Handchirurgie (BSSH) gibt Behandlungsalternativen in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung. Neben der Faszienspaltung (darunter versteht man die operative Spaltung einer Muskelfaszie) und der Handchirurgie bei schweren Verläufen, wird ebenfalls die Option der

Collagenase-Injektion erwähnt (BSSH, 2013). Neben dem Krankheitsstadium spielen für die Entscheidung der richtigen Therapie auch andere Faktoren wie Alter oder Begleiterkrankungen eine tragende Rolle. Für Patienten, die beispielsweise zu alt für eine Operation sind oder die aufgrund anderer Erkrankungen Blutverdünner einnehmen müssen, kann auch die Nadelfasziotomie eine gute Option sein, obwohl man sich in dem Stadium eher für einen operativen Eingriff entscheiden würde (DDG, 2013). Bei einer Operation wird das krankhaft veränderte Fasziengewebe der Hohlhand und der betroffenen Finger möglichst vollständig entfernt. Zu Komplikationen während oder nach der Operation kann es kommen, wenn Nerven und Gefäße der Finger durch dieses Gewebe hindurchlaufen.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Xiapex® ist indiziert zur Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur bei Patienten mit einem tastbaren Strang. Der Gemeinsame Bundesausschuss konstatierte den **Zusatznutzen** für alle Stadien (N-IV) der Dupuytren'schen Kontraktur und den entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien (N = keine Therapie; N/I, I und II = perkutane Nadelfasziotomie; III und IV = partielle Fasziektomie, III und IV mit Kontraindikationen für eine partielle Fasziektomie = perkutane Nadelfasziotomie) entweder als **nicht belegt**, da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt wurden oder **trotz erforderlicher Nachweise dennoch als nicht belegt** (G-BA, 2012f). Der Gemeinsame Bundesausschuss ging bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon aus, dass die Art der herkömmlichen Behandlung abhängig sei von der Funktionseinschränkung von Finger und Hand. Davon wich der pharmazeutische Unternehmer allerdings ab und wählte für das gesamte Anwendungsgebiet die Operation an der offenen Hand (partielle Fasziektomie) als Vergleichstherapie.

Kosten

Da sich das Arzneimittel derzeit nicht im Handel befindet, wird keine Kostenermittlung durchgeführt.

10.8 Dexamfetamin

Handelsname: Attentin®	**Hersteller:** Medice
Indikation: ADHS	**Markteinführung:** Dezember 2011
ATC-Code: N06BA02	**DDD:** 15 mg
Darreichungsform: Tablette (Betäubungsmittel)	

Bewertung: siehe Seite 55

Wirkstoff und Pharmakologie

Dexamfetamin ist das wirksame Enantiomer des Amphetamins und wirkt als zentrales Sympathomimetikum durch Stimulierung der Freisetzung von Catecholaminen sowie Hemmung ihrer neuronalen Wiederaufnahme. Der Arzneistoff besitzt eine zentral stimulierende und anorektische Wirkung. Diese zielt auf eine Besserung der ADHS-Symptomatik ab (King et al., 2006).

Zulassung und Präparat

Die Zulassung Mitte 2011 erfolgte im nationalen Zulassungsverfahren über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) als erstes Dexamfetamin-haltiges Fertigarzneimittel. Das Betäubungsmittel findet seine Anwendung in der Behandlung der therapierefraktären Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (kurz: ADHS) bei Kindern und Jugendlichen ab sechs Jahren. Eine Verordnung ist allerdings nur erlaubt, wenn eine ausreichend lange Behandlung mit Methylphenidat und Atomoxetin in maximaler und verträglicher Dosis nicht den erwünschten Erfolg erzielt hat. Zur Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter ist das Arzneimittel nicht zugelassen (Medice, 2012).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung gehört inzwischen zu den häufigsten psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter. Aufgrund der Tatsache, dass das Verhalten weder dem Alter noch dem Entwicklungsstand des Kindes angemessen ist, kommt es zu einer deutlichen Beeinträchtigung im sozialen Umfeld. Häufige Verhaltensmerkmale sind Hyperaktivität, unaufmerksames Verhalten, geringe Frustrationstoleranz und mangelnde Impulskontrolle. Oft treten daneben weitere Beeinträchtigungen in Form von Teilleistungsstörungen (Lernschwäche), Tic-Störungen (unwillkürliche, wiederholte Bewegungen oder Lautäußerungen) sowie emotionale Probleme auf. Um die Kriterien für eine ADHS zu erfüllen, muss die Verhaltensstörung über mehr als sechs Monate in mindestens zwei Lebensbereichen (beispielsweise Kindergarten oder Schule, häusliches Umfeld) aufgetreten sein. ADHS wird in Deutschland drei- bis viermal häufiger bei Jungen als bei Mädchen diagnostiziert und nimmt mit sinkendem Sozialstatus zu (RKI & BZgA, 2008).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Da die deutsche Zulassung im Rahmen des bezugnehmenden Zulassungsverfahrens im Vergleich mit dem britischen Präparat gewährt wurde, wurden keine klinischen Studien durchgeführt (atd, 2012). Die vorhandenen Studien stammen teilweise bereits aus den 70er Jahren und wurden mit relativ kleinen Patientenzahlen durchgeführt. 1997 verglichen Efron et al. an 125 Patienten Methylphenidat (zweimal täglich 0,3 mg/kg) mit Dexamfetamin (zweimal täglich 0,15mg/kg). Die Ergebnisse ließen eine ähnliche Wirksamkeit der beiden Mittel hinsichtlich Hyperaktivität und Lebensqualität ableiten, wobei ein leichter Vorteil für Methylphenidat ersichtlich wurde (Efron et al., 1997). Insgesamt ist die Datenlage zu Dexamfetamin jedoch als nicht ausreichend anzusehen, zumal für die Patientenpopulation, für die Dexamfetamin in Deutschland zugelassen wurde, bislang keine klinischen Studien existieren.

Leitlinienempfehlungen

Die S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie „Hyperkinetische Störungen (F 90)“ (DGKJP, 2006; derzeit in Überarbeitung), verknüpft verschiedene Modi in der Behandlung der ADHS. Neben Aufklärung und Beratung aller Betroffenen und Elterntraining bei jüngeren Kindern sollte ab dem Schulalter die kognitive Therapie des Kindes bzw. des Jugendlichen mit einbezogen werden.

Dabei kann auch die medikamentöse Therapie ein wichtiger Bestandteil des multimodalen Ansatzes sein. Diese wird allerdings erst bei unzureichendem Ansprechen auf die nicht-medikamentösen Maßnahmen oder bei stark ausgeprägter Symptomatik empfohlen. Zur Konzentrationssteigerung sowie zur Reduzierung der Hypermotorik bei Patienten mit ADHS zählen sowohl Methylphenidat (MPH) sowie Amphetamine[1] zu den für die Behandlung eingesetzten Stimulanzien. Als Nichtstimulanz kommt ebenfalls der Noradrenalinwiederaufnahmehemmer Atomoxetin für diese Indikation in Frage. Dexamfetamin im speziellen findet aufgrund der Aktualität der Leitlinie keine Erwähnung.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Da es sich bei Dexamfetamin um keinen neuen Wirkstoff handelt, fand keine Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss statt.

[1] Amphetamin (d-/l-Amphetamin, Amphetaminsalze) ist zur Behandlung der Störung in anderen Ländern zugelassen und wurde in Deutschland bis dato individuell rezeptiert.

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Therapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel			
Dexamfetamin[1]	3 x 5 mg	365	1.474,53 €
Vergleichstherapie[a)]			
Methylphenidat[2]	1 x 30 mg (retard)	365	462,94 €
Atomoxetin[3]	1 x 80 mg	365	1.860,59 €

*) Jahresdurchschnittsverbrauch **) Stand Lauer-Taxe 15.02.2014 a) nach Leitlinie, da durch den G-BA keine Nutzenbewertung durchgeführt wurde

[1]DDD 15 mg (WidO, 2014) [2]DDD 30 mg für Kinder (WidO, 2014) [3]DDD 80 mg (WidO, 2014) – aufgrund möglicher Patientenadhärenz einmalige Gabe wenn möglich; Berechnung nur der Kosten der Erhaltungsphase

Tabelle 31: Jahrestherapiekosten von Dexamfetamin und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

10.9 Eribulin

Handelsname: Halaven®	**Hersteller:** Eisai
Indikation: Brustkrebs (metastasiert)	**Markteinführung:** Mai 2011
ATC-Code: L01XX41	**DDD:** 0,21 mg
Darreichungsform: Injektionslösung	

Bewertung: siehe Seite 58

Wirkstoff und Pharmakologie

Der Wirkstoff Eribulin verhindert die Replikation von Tumorzellen durch Hemmung der Mikrotubuli-Wachstumsphase, ohne die Verkürzungsphase zu beeinträchtigen und kapselt Tubulin in nicht produktive Aggregate ab. Die chemische Struktur ist ein strukturell vereinfachtes, synthetisches Analogon von Halichondrin B, welches als natürliches Produkt aus dem Meeresschwamm Halichondria okadai isoliert wird (Eisai, 2013).

Zulassung und Präparat

Im März 2011 wurde Eribulin als Monotherapie für die Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zugelassen, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin (z.B. Epirubicin) und ein Taxan (z.B. Paclitaxel) enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten (Eisai, 2013). Wie Eribulin zielen Anthrazykline und Taxane darauf ab, das Wachstum der Krebszellen zu hemmen.

Informationen zum Indikationsgebiet

Unter einem Mammakarzinom versteht man die maligne Entartung der Brustdrüse, wobei die Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs derzeit noch nicht voll zufriedenstellend geklärt sind. Nur 5 bis 10 % der Mammakarzinome sind erblich bedingt, während das zunehmende Alter, die erste Menstruationsblutung vor dem 12. Lebensjahr und die letzte Menstruationsblutung nach dem 55. Lebensjahr sowie eine späte oder gar keine Schwangerschaft ebenfalls das individuelle Risiko erhöhen könnten. In Deutschland erkranken ca. 60.000 Frauen an Brustkrebs. Somit zählt das Mammakarzinom zu den häufigsten Krebserkrankungen der Frau und ist für 29 % aller Malignom-Neuerkrankungen bei Frauen verantwortlich. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 64 Jahren, das Risiko, im Laufe des Lebens an Brustkrebs zu erkranken, bei 12 % (DKG & DGGG, 2012). Bei einem metastasierten Brustkrebs haben sich bereits Absiedlungen gebildet. In diesem Stadium besteht nur in wenigen Ausnahmefällen eine realistische Aussicht auf Heilung (DKG & DGGG, 2012).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Für die Zulassung relevant war eine randomisierte, zweiarmige offene Phase-III-Studie (Cortes et al., 2011, EMBRACE) an 762 Frauen mit lokal rezidiviertem oder metastasiertem, mehrfach vortherapiertem (mindestens zwei und höchstens fünf Chemotherapien, einschließlich Anthrazykline, Taxane oder Capecitabin) Mammakarzinom. In einem 2:1-Verhältnis wurde Eribulin (n = 508) mit einer Therapie nach Wahl des Arztes (*Treatment of Physician's Choice*, TPC) (n = 254) verglichen. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, welches unter der Therapie mit Eribulin gegenüber der frei gewählten Vergleichstherapie signifikant erhöht war (medianes Gesamtüberleben um 2,5 Monate verlängert; 13,1 Monate vs. 10,6 Monate). Häufigste Nebenwirkungen waren Asthenie, Neutropenie, Alopezie und periphere Neuropathien, welche unter der Eribulin-Therapie häufiger auftraten. Letztgenannte Nebenwirkung war der häufigste Grund für einen Studienabbruch. Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Im Februar 2012 informierte der Hersteller, dass bei Halaven® die Gefahr von Dosierungsfehlern bestünde, da die Dosis in der EU anders angegeben wird als in einigen anderen Regionen und in manchen Publikationen (Eisai, 2012). Bei der Verordnung und Abgabe in der EU ist die hier geltende Produktinformation mit einer empfohlenen Halaven®-Dosis von 1,23 mg/m^2 zu beachten, die sich auf die Base des Wirkstoffes Eribulin bezieht. Hingegen gelten die in der zulassungsrelevanten EMBRACE-Studie und in den entsprechenden Publikationen genannten Dosen für das Salz Eribulinmesylat. Die für andere Regionen wie beispielsweise die USA und die Schweiz geltende Fachinformation bezieht sich bei den Dosisangaben für Eribulin ebenfalls auf das Mesylatsalz.

Leitlinienempfehlungen

Ziel der Behandlung von Fernmetastasen (Lunge, Leber, Skelett) ist die Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität und Symptomfreiheit. Grundsätzlich gilt, dass für alle Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom eine systemische Therapie in Betracht gezogen werden sollte, wobei für Hormonrezeptor-positive Tumoren eine endokrine Therapie angestrebt wird. Therapie der ersten Wahl bei prämenopausalen Patientinnen ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion mit Gonadorelin-Analoga in Kombination mit Tamoxifen. Bei postmenopausalen Patientinnen soll hingegen als erster endokriner Behandlungsschritt ein Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) eingesetzt werden, wenn adjuvant ausschließlich Tamoxifen oder keine adjuvante endokrine Therapie erfolgt ist (DKG & DGGG, 2012). Eine systemische Chemotherapie wird vorranging bei Hormon-refraktären und Hormonrezeptor-negativen Tumoren sowie bei rasch progredient viszeralen Metastasen eingesetzt. Zahlreiche Zytostatika mit verschiedenen Wirkmechanismen werden dabei verwendet; als Monotherapie u.a. Anthrazykline (auch in liposomaler Form), Alkylanzien, Anthrachinone, Taxane, Vinorelbin, Fluorpyrimidine, Platinkomplexe und Eribulin (Halichondrin). Bei einer Polychemotherapie können diese Zytostatika untereinander bzw. mit weiteren Substanzen kombiniert werden (DKG & DGGG, 2012).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der Gemeinsame Bundesausschuss wählte für die Bewertung von Eribulin als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Monotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, oder eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung für infrage kommende Patientinnen.

Für die erste Patientinnengruppe zeigte sich, dass Eribulin im Vergleich zu einer Therapie nach Wahl des Arztes zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens um 2,5 Monate (im Median) führte. Der G-BA stufte dies als therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ein. In der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (z.B. Neutropenien, Neuropathien, Alopezie) schnitt der neue Wirkstoff jedoch schlechter ab als die Vergleichstherapie. Unter Berücksichtigung der negativen Aspekte (höheres Schadenspotenzial, Fehlen valider Daten zur Lebensqualität, Unsicherheiten bei den Ergebnissen) lautete das Gesamturteil: **„Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen“**. Bei Patientinnen, die noch mit Anthrazyklinen oder Taxanen behandelt werden können, wurden keine positiven Effekte gefunden. Hier gibt es einen Anhaltspunkt für einen, im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, **geringeren Nutzen** (G-BA, 2012g).

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Therapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel			
Eribulin	2 Tage jeweils 1 x 2,13 mg täglich, am 1. und 8. Tag eines 21 Tage Zyklus	34	39.310,12 €
Vergleichstherapie[a)]			
Capecitabin	14 Tage, jeweils 2 x 2.150 mg täglich, gefolgt von einer 7tägigen Ruhephase	238	6.840,75 €
Vinorelbin	1 Tag, jeweils 1 x 43,25 mg täglich, alle 7 Tage	52	7.839,00 €
Vergleichstherapie[b)]			
Docetaxel	1 Tag, jeweils 1 x 173 mg täglich, alle 21 Tage	17	28.525,66 €
PEG liposomales Doxorubicin	1 Tag, jeweils 1 x 86,5 mg täglich, alle 28 Tage	13	45.915,35 €
Doxorubicin	1 Tag, jeweils 1 x 116,78 mg täglich, alle 21 Tage	17	5.794,62 €
Epirubicin (dosisintensivierte Therapie)	1 Tag, jeweils 1 x 233,55 mg täglich, alle 28 Tage	13	10.192,65 €
Epirubicin (palliative Therapie)	1 Tag, jeweils 1 x 233,55 mg täglich, alle 7 Tage	52	38.372,88 €
Paclitaxel	1 Tag, jeweils 1 x 449,80 mg täglich, alle 21 Tage	17	33.690,60 €

*) je Patientin/Jahr **) Stand Lauer-Taxe 15.02.2014 [a)]für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können [b)]für Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung in Frage kommen, Angaben für Monochemotherapien

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

10.10 Fampridin

Handelsname: Fampyra®	**Hersteller:** Biogen Idec
Indikation: Multiple Sklerose (Gehstörungen)	**Markteinführung:** September 2011
ATC-Code: N07XX07	**DDD:** 20 mg
Darreichungsform: Retardtabletten	

Bewertung: siehe Seite 61

Wirkstoff und Pharmakologie

Fampridin (4-Aminopyridin) verringert das Austreten von Ionenstrom durch Blockade der Kaliumkanäle, verlängert so die Repolarisation und verstärkt die Aktionspotenzialbildung in demyelisierten Axonen sowie die neurologische Funktion. Dadurch werden möglicherweise mehr Impulse im Zentralen Nervensystem weitergeleitet (Biogen Idec, 2013).

Zulassung und Präparat

Bereits seit den 90er Jahren wird der Arzneistoff als Individualrezeptur bei neuromuskulären Erkrankungen (z.B. zur Verbesserung des Sehvermögens, der Fatigue und motorischer Funktionen bei MS) ohne Zulassung eingesetzt. Desweiteren wurde Fampridin für das Anwendungsgebiet Guillain-Barré-Syndrom im Jahr 2007 als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen, jedoch nicht in den Markt eingeführt (AkdÄ, 2012b). Nach einer negativen Nutzen-Risiko-Bewertung im Zulassungsverfahren und einer anschließenden Re-Evaluation der Daten erteilte die Europäische Kommission im Juli 2011 eine bedingte Marktzulassung für Fampridin als Retardtablette zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) mit Gehbehinderung (EDS 4-7) (DMSG, 2011).

Die bedingte Zulassung im zentralisierten Verfahren der Europäischen Union ermöglicht es durch eine Einzelfallentscheidung, ein Arzneimittel mit positiver Nutzen-Risiko-Einschätzung noch vor Abschluss der vollständigen klinischen Prüfung auf den Markt zu bringen. Voraussetzung dafür ist, dass die Vorteile die möglichen Risiken überwiegen, die mit der noch unvollständigen Datenlage einhergehen. Das pharmazeutische Unternehmen verpflichtet sich, innerhalb eines bestimmten Zeitraums fehlende Daten nachzuliefern. Eine Beurteilung der bedingten Zulassung erfolgt jährlich neu, bis eine reguläre Zulassung erteilt werden kann (DMSG, 2011).

Informationen zum Indikationsgebiet

Multiple Sklerose (MS) zählt zu den neurologischen Erkrankungen, die am häufigsten zu bleibender Behinderung und früher Berentung im jungen Erwachsenenalter führen kann. Bei dieser immunvermittelten, chronisch entzündlichen Erkrankung des Zentralen Nervensystems kommt es zu einer Schädigung von Nervenbahnen in Gehirn und Rückenmark. MS verläuft in der Regel schubweise mit beschwerdefreien Intervallen zwischen den akuten Krankheitsphasen und kann gekennzeichnet sein durch Schmerzen in Armen und Beinen, Krämpfen, Lähmungen, Schwindel und Zittern sowie Müdigkeit und Gefühlsstörungen.

In Deutschland wird die Zahl der an MS Erkrankten auf mindestens 120.000 geschätzt mit einer jährlichen Inzidenz von 3,5 bis 5 auf 100.000 Einwohner und einer Zunahme des Anteils an erkrankten Frauen. Der Gipfel der Erkrankungsinzidenz liegt um das 30. Lebensjahr, wobei die MS immer häufiger auch bei Kindern und Jugendlichen diagnostiziert wird (DGN, 2012).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung des Fertigarzneimittels Fampyra® beruht auf zwei randomisierten, doppelblinden Studien (Goodman et al., 2009, MS-F203 und Goodman et al., 2010, MS-F204), in denen insgesamt 540 Patienten mit MS eingeschlossen wurden, die beim Screening zweimalig den 25-Fuß-Gehtest in einer durchschnittlichen Zeit von 8 bis 45 Sekunden absolviert hatten. Krankheitsdauer und MS-Verlaufsform wurden nicht berücksichtigt. In der ersten Studie (MS-F203) erhielten die Patienten Fampridin, zweimal täglich 10 mg (n = 224), oder Placebo (n = 118) über 14 Wochen (doppelblinde Behandlungsphase, Studiendauer 21 Wochen). In der zweiten Studie (MS-F204) erhielten die Patienten Fampridin, zweimal täglich 10 mg (n = 119), oder Placebo (n = 118) über neun Wochen (doppelblinde Behandlungsphase, Studiendauer 14 Wochen).

Primärer Endpunkt war die Ansprechrate im Gehtest (T25FW) in der *Intention-To-Treat* (ITT)-Population. Als *Responder* waren die Patienten definiert, die in drei von vier Kontrollen eine höhere Gehgeschwindigkeit über eine Distanz von 7,6 Metern zeigten, verglichen mit dem Höchstwert, den sie außerhalb der Behandlung erzielt hatten. In beiden Studien sprachen signifikant mehr Patienten auf die Behandlung mit Fampridin vs. Placebo an (MS-F203: 34,8 % vs. 8,3 %; MS-F204: 42,9 % vs. 9,3 %). Fampridin verbesserte unabhängig von der Dauer und Verlaufsform der MS signifikant die Gehgeschwindigkeit. In der Re-Evaluation der Daten kam der Ausschuss für Humanarzneimittel *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP zu der Auffassung, dass ein 20%iger Unterschied in der Gehgeschwindigkeit (T25FW) wahrscheinlich klinisch relevant sei.

Häufigste unerwünschte Ereignisse waren Harnwegsinfektionen sowie neurologische Nebenwirkungen (Schlaflosigkeit, Angstzustände, Parästhesien, Tremor, Kopfschmerzen und Schwäche).

Leitlinienempfehlungen

Neben der immunmodulatorischen bzw. immunsuppressiven Therapie der Multiplen Sklerose (nähere Darstellung im Abschnitt Fingolimod), die in erster Linie auf den Krankheitsverlauf abzielt, spielt die symptomatische Behandlung eine ebenso wichtige Rolle. Sowohl medikamentöse als auch nichtmedikamentöse Verfahren wie beispielsweise Physio-, Ergo- und Psychotherapie sowie Logopädie kommen hierbei zur Anwendung. Ziel der symptomatischen MS-Therapie ist es, die funktionellen Fähigkeiten der Patienten, die durch einzelne oder eine Kombination von Symptomen eingeschränkt sind, wiederherzustellen, zu verbessern, eine Verschlechterung zu verlangsamen sowie mögliche Komplikationen dieser Symptome zu vermeiden (DGN, 2012).

Dabei gehört die Gehbehinderung zu den gravierendsten Folgeerscheinungen der MS und ist eines der Symptome, welche die Lebensqualität der betroffenen Patienten am meisten beeinträchtigt. Die Ursache dafür liegt in der zerstörten Myelinschicht um die Axone der Nervenzellen; hier tritt aus den

freigelegten Stellen der Kanäle vermehrt Kalium aus. Die Weiterleitung von Aktionspotenzialen wird dadurch gestört, was zu Muskelschwäche, Muskelsteifigkeit und Gehschwierigkeiten führen kann.

Zur Verbesserung der Gehfähigkeit steht die Physiotherapie als anerkanntes Verfahren zur Verfügung. Sie wird zwar allgemein als ergänzende Therapie bei Gangstörungen z.B. bei der der Multiplen Sklerose akzeptiert, kontrollierte Studien liegen aber sowohl bei MS als auch bei anderen zentralneurologischen Krankheitsbilden wie beispielsweise Schlaganfall mit Gangstörungen kaum vor.

Wenn durch physiotherapeutische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung zu erzielen ist, können Medikamente wie Baclofen oder Tizanidin eingesetzt werden (DGN, 2012). Fampridin wird zur Therapie der Gangstörungen von MS-Patienten in der Leitlinie erwähnt. Auch wenn Fampridin nicht zur Behandlung der Spastik entwickelt wurde, wird es im diesem Absatz aufgeführt. Zur Therapie der Fatigue bei MS eignet sich der Wirkstoff nach Ansicht der DGN allerdings nicht (DGN, 2012).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nach § 35a SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Der Zusatznutzen und seine therapeutische Bedeutung stellen die Kernfrage der Bewertung dar. Für die Beurteilung von Fampridin wählte der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit MS Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie (einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika).

Der Gemeinsame Bundesausschuss sieht den **Zusatznutzen** im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie **als nicht belegt**, da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind. Derzeit ist für Patientinnen und Patienten mit Gangstörungen in Deutschland regelhaft vorgesehen, Krankengymnastik als Behandlungsoption entsprechend der Leitlinie zur Verfügung zu stellen. In der vom pharmazeutischen Hersteller für die Nutzenbewertung herangezogenen Zulassungsstudie erhielt der überwiegende Teil der Studienpopulation jedoch keine Krankengymnastik. Eine Auswertung der entsprechenden Untergruppe der Patientinnen und Patienten, die entweder Fampridin oder Placebo jeweils in Kombination mit Krankengymnastik erhalten haben, wurde vom pharmazeutischen Unternehmer weder im Dossier noch in der Stellungnahme vorgelegt (G-BA, 2012h).

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Therapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Fampridin	2 x täglich 10 mg	365	2.825,49 €**0
Vergleichstherapie			
Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie[1]	2-3 Behandlungseinheiten wöchentlich (jeweils 12 Wochen Behandlungspause) 2-3 Behandlungseinheiten wöchentlich, kontinuierlich	60 - 156	1.116,60 € - 2.903,16 €***

*) je Patient/Jahr **) Stand Lauer-Taxe 15.02.2014 ***) Durchschnittswert für KG-ZNS nach Bobath, Vojta oder PNF der GKV, HIS – Bundesbericht 2011, S. 13/Spannen unter Berücksichtigung der Versorgungsunter- und -obergrenze [1]KG-ZNS: neurophysiologische Techniken nach Bobath, Vojta oder PNF (Position Heilmittelkatalog: 20710-20712) [2]Gesamtverordnungsmenge des Regelfalles [3]Verordnungen außerhalb des Regelfalles

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

10.11 Fingolimod

Handelsname: Gilenya®	**Hersteller:** Novartis
Indikation: Multiple Sklerose	**Markteinführung:** April 2011
ATC-Code: L04AA27	**DDD:** 0,5 mg
Darreichungsform: Hartkapseln	

Bewertung: siehe Seite 64

Wirkstoff und Pharmakologie

Der neue Arzneistoff Fingolimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator, sein aktiver Metabolit Fingolimodphosphat wirkt dabei als funktioneller Antagonist auf die S1P-Rezeptoren der Lymphozyten und blockiert so deren Migration aus den Lymphknoten. Dadurch soll die Infiltration pathogener Lymphozyten in das Zentralnervensystem reduziert werden, wo sie an neuronaler Entzündung und der Zerstörung von Nervengewebe beteiligt wären (Novartis, 2013).

Zulassung und Präparat

Gilenya® wurde im März 2011 von der EMA für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose[1] zugelassen. Das Präparat ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta-Interferon oder bei erwachsenen Patienten mit rasch fortschreitender, schwerer, schubförmig-remittierend verlaufender MS (Novartis, 2013). Für die spezifische MS-Therapie ist es das erste Arzneimittel in Kapselform. Die empfohlene Dosierung ist eine einmal tägliche Einnahme einer Kapsel (0,5 mg) unabhängig von den Mahlzeiten. Patienten, die zuvor eine Therapie mit Interferon beta oder Glatirameracetat erhalten haben, können direkt auf Gilenya® umgestellt werden, vorausgesetzt, sie zeigen keine Anzeichen relevanter therapiebedingter Nebenwirkungen wie z.B. Neutropenie (Novartis, 2013).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die Multiple Sklerose gehört zu den Autoimmunerkrankungen mit unklarer Genese. Myelinscheiden von Nerven im Gehirn und im Rückenmark werden durch immunkompetente Zellen geschädigt, was zur Folge hat, dass die Leitgeschwindigkeit abnimmt. Dies führt zu den typischen Symptomen wie schnelle Ermüdbarkeit, Kribbeln und Spastik bis hin zur Lähmung. Des Weiteren überwinden aktivierte T-Lymphozyten die Blut-Hirn-Schranke und verursachen im Gehirn Entzündungsreaktionen.

Eine Heilung der Erkrankung ist bisher nicht möglich, weswegen die Therapie bislang nur symptomatisch ist. Ziel ist dabei, die Schubfrequenz sowie die Schwere der Schübe zu verringern und den progressiven Verlauf der MS zu verlangsamen (Mutschler et al., 2008).

In Deutschland wird die Zahl der an MS Erkrankten auf mindestens 120.000 geschätzt mit einer jährlichen Inzidenz von 3,5 bis 5 auf 100.000 Einwohner und einer Zunahme des Anteils an erkrankten

[1] Bei einer schubförmigen MS bzw. einer schubförmig remittierenden MS (*Relapsing Remitting MS*; RRMS), tritt die Erkrankung in Schüben auf, deren Symptome sich vollständig zurückbilden, aber auch bleibende Schäden verursachen können.

Frauen. Der Gipfel der Erkrankung liegt um das 30. Lebensjahr, wobei MS immer häufiger auch bei Kindern und Jugendlichen diagnostiziert wird (DGN, 2012).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Zulassungsrelevant waren zwei randomisierte Studien, in denen Wirksamkeit und klinische Sicherheit an Patienten mit schubförmig-remittierender MS nachgewiesen wurden. Untersucht wurde die einmal tägliche Gabe von Fingolimod in Dosierungen von 0,5 mg und 1,25 mg (nicht zugelassene Dosis) vs. Placebo (Kappos et al., 2010; D2301 – FREEDOMS; Dauer 24 Monate) oder vs. Interferon beta-1a, einmal pro Woche 30 µg i.m. (Cohen et al., 2010; D2302 – TRANSFORMS; Dauer 12 Monate). In beiden Studien wurden Patienten eingeschlossen, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe oder im letzten Jahr einen oder mehr Schübe erlitten hatten. Primärer Endpunkt war jeweils die jährliche Schubrate. Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten gehörte die Zeit bis zum Fortschreiten von Behinderungen, die mindestens drei Monate anhielt, definiert als Anstieg des EDSS-Scores[1] um mindestens einen Punkt bzw. – bei Ausgangswerten von 5,5 oder höher – um mindestens einen halben Punkt. Sowohl in der FREEDOMS- als auch in der TRANSFORMS-Studie war die jährliche Schubrate unter Fingolimod, verglichen mit Placebo oder Interferon beta-1a, signifikant reduziert. In der FREEDOMS-Studie sank in der 0,5 mg-Dosierung die jährliche Schubrate auf 0,18 bzw. in der 1,25 mg-Dosierung auf 0,16 gegenüber 0,4 unter Placebo. In der TRANSFORMS-Studie lag die jährliche Schubrate bei 0,16 (0,5 mg Fingolimod) bzw. 0,20 (1,25 mg Fingolimod) vs. 0,33 Interferon beta-1a. Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen zählten Kopfschmerzen, Influenza, Diarrhö, Rückenschmerzen, Husten und ein Anstieg der Leberenzyme. Unter der Gabe von 1,25 mg Fingolimod kam es zweimal zu einer tödlichen Herpes-Infektion. Nach der Marktzulassung sind Fallberichte zu kardiovaskulären Ereignissen gemeldet worden, darunter eine Spontanmeldung über eine 59-jährige Patientin mit Multipler Sklerose, die innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme der ersten Dosis von Gilenya® verstarb. Die Patientin wurde wegen ihrer Hypertonie mit Metoprolol und Amlodipin behandelt (Novartis, 2012a). Aus diesem Grund wird die Gabe von Fingolimod nicht für Patienten mit kardiovaskulären oder cerebrovaskulären (Vor-) Erkrankungen oder bei Einnahme herzfrequenzsenkender Arzneimittel empfohlen (Novartis, 2012b; Novartis, 2012c). Fingolimod ist ein selektives Immunsuppressivum und seine Wirkung auf das Immunsystem erhöht dementsprechend das Risiko von Infektionen. Fälle von schweren Infektionen während der Anwendung wurden beschrieben. So berichtete die US-Arzneibehörde FDA, dass es unter der Behandlung mit Fingolimod zu einem Erkrankungsfall einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) gekommen sei. Eine Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmens vom April 2012 nennt einen Patienten, der unter der Therapie mit Fingolimod an PML erkrankte. Dieser Patient war allerdings zuvor über dreieinhalb Jahre mit Natalizumab behandelt worden, so dass unklar ist, welches der beiden Medikamente die Erkrankung auslöste (Novartis, 2012d). Im November 2013 berichtete das pharmazeutische Unternehmen außerdem von zwei tödlichen Fällen eines hämophagozytischen Syndroms (HPS) mit Todesfolge bei mit Fingolimod behandelten MS-Patienten (Novartis, 2013a). Aus diesem Grund ist eine frühzeitige Diagnose von HPS entscheidend, um die Prognose durch einen rechtzeitigen Behandlungsbeginn des HPS und bzw. oder der zugrundeliegenden Erkrankung, beispielsweise einer Virusinfektion zu verbessern.

[1] EDSS = *Expanded Disability Status Scale*: Skala von 0 = normaler neurologischer Befund bis 10 = Tod durch MS (a-t, 2011).

Leitlinienempfehlungen

Die Behandlung des akuten MS-Schubes mit Glucocorticosteroiden ist nach wie vor als etablierter Therapiestandard anzusehen. Sie wirken sowohl immunmodulatorisch als auch antientzündlich, werden jedoch aufgrund ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils nur kurzfristig (3 bis 5 Tage) eingesetzt (DGN, 2012). Oftmals bilden sich die Symptome nach einem Schub wieder vollständig zurück. Da jedoch jeder Schub das Risiko birgt, bleibende Schäden und damit eine dauerhafte Behinderung zu verursachen, wird eine Basistherapie empfohlen, um kontinuierlich und schubvorbeugend zu behandeln. Zu dieser zählen in erster Linie Beta-Interferon und Glatirameracetat, zwei immunmodulierende Wirkstoffklassen. Die derzeit zugelassenen Beta-Interferon-Präparate unterscheiden sich in ihrer Dosierung und Anwendungsart. Ihre Zulassung erfolgte auf der Grundlage ihrer in Studien der Klasse-I-Evidenz nachgewiesenen Wirksamkeit. Sollte die Basistherapie mit den erwähnten Arzneimitteln nicht das gewünschte Behandlungsziel erreichen, gibt es noch die Möglichkeit einer sogenannten Eskalationstherapie. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie erwähnt in ihrer Leitlinie neben Natalizumab ebenfalls den neuen Arzneistoff Fingolimod zur Eskalationstherapie.

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Patientinnen und Patienten mit rasch fortschreitendem und schwerem Krankheitsverlauf leiden bei Einnahme von Fingolimod weniger unter grippeähnlichen Symptomen als unter Beta-Interferonen. In der Gesamtschau dieses Vorteils einerseits und der unsicheren Datenlage andererseits sah der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Fingolimod. Für die beiden weiteren Patientengruppen, Patienten mit hochaktiver RRMS, die bereits eine vollständige Vorbehandlung mit Interferon-beta 1a erhalten hatten, sowie RRMS-Patienten ohne eine vollständige Interferon-Vorbehandlung, fand das Institut keine verwertbaren Daten. Die in einer Zulassungsstudie (Cohen et al., 2010) nachgewiesene Schubratenreduktion von 52 % in der gesamten Studienpopulation wurde u.a. nicht berücksichtigt, da sich G-BA und IQWiG am Zulassungsstatus gemäß Fachinformation orientieren. Die dort aufgeführten Einschlusskriterien waren nicht deckungsgleich mit denen der Zulassungsstudien (G-BA, 2012i).

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Therapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel			
Fingolimod	1 x 0,5 mg täglich	365	21.779,42 €
Vergleichstherapie[a)]			
Glatirameracetat	1 x 20 mg täglich	365	18.273,97 €
Vergleichstherapie[b)]			
IFN-β 1a	1 x 30 µg wöchentlich	52	20.282,25 €

*) je Patient/Jahr **) Stand Lauer-Taxe 15.02.2014 [a)]Glatirameracetat bei Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit Beta-Interferonen (IFN-β 1a oder 1b) angesprochen haben. [b)]IFN-β (1a oder 1b) bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit IFN-β 1a oder 1b erhalten haben oder Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS.

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

10.12 Ipilimumab

Handelsname: Yervoy®	**Hersteller:** Bristol-Myers Squibb
Indikation: Fortgeschrittenes Melanom (Hautkrebs)	**Markteinführung:** August 2011
ATC-Code: L01XC11	**DDD:** 10 mg
Darreichungsform: Infusionslösung	

Bewertung: siehe Seite 67

Wirkstoff und Pharmakologie

Ipilimumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper und zählt zu den mit gentechnischen Methoden hergestellten Arzneimitteln („*Biologicals*“). Seine Wirkung beruht indirekt auf der Verstärkung der T-Zell-vermittelten Immunantwort. Durch Blockade des zytotoxischen T-Lymphozyten Antigen 4 (CTLA-4) kommt es zu einer T-Zell-Aktivierung, Proliferation und Lymphozyteninfiltration in Tumoren. Dieser Mechanismus fördert den Tumorzelltod (Bristol-Myers Squibb, 2013).

Zulassung und Präparat

Im Juli 2011 erfolgte die Zulassung von Ipilimumab zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Das empfohlene Induktionsregime liegt bei 3 mg/kg Körpergewicht, intravenös über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht, alle drei Wochen für insgesamt vier Dosen (Bristol-Myers Squibb, 2013). Die Therapie mit Yervoy® kann mit entzündlichen Nebenwirkungen einhergehen, die durch eine erhöhte bzw. übermäßige Aktivität des Immunsystems bedingt sind (immunvermittelte Nebenwirkungen). Aus diesem Grund erhielt der pharmazeutische Unternehmer von der europäischen Zulassungsbehörde die Auflagen, für das Präparat ein systematisches Risikomanagement sicherzustellen. Zu diesen Auflagen gehören u.a. auch Patientenaufklärungsbroschüren sowie eine Broschüre mit Empfehlungen für das Management von Yervoy®-spezifischen immunvermittelten Nebenwirkungen (Bristol-Myers Squibb, 2011).

Informationen zum Indikationsgebiet

Vor wenigen Jahrzehnten galt das maligne Melanom noch als seltener Tumor. Im Jahr 2008 rangierte es dagegen bei Frauen schon auf Platz 5 und bei Männern auf Platz 8 der häufigsten soliden Tumorentitäten in Deutschland (DKG, 2013). Das maligne Melanom der Haut ist der Hauttumor mit der höchsten Metastasierungsrate und für mehr als 90 % aller Sterbefälle an Hauttumoren verantwortlich. Diese Form der Erkrankung entsteht aufgrund von Mutationen in Onkogenen und Tumorsuppressorgenen, die ganz überwiegend durch UV-Strahlung induziert werden. Bei Menschen mit UV-protektiver Pigmentierung (Afrikaner, Asiaten) tritt Hautkrebs praktisch nicht auf. Die Umstellung der Freizeit- und Urlaubsgewohnheiten mit deutlich vermehrter UV-Exposition in den letzten fünf bis sechs Dekaden ist der wichtigste Grund für die Zunahme dieser Tumorentität; so ist die Inzidenz des Melanoms über fast vier Dekaden um das Siebenfache gestiegen (von drei Fällen auf 21 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr). Der Anstieg der Mortalitätsrate fällt hingegen deutlicher geringer aus als der der Inzidenzrate, insofern kann von einer Stabilisierung der Mortalitätsrate ausgegangen werden (DKG, 2013).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Für die Zulassung relevant war eine dreiarmige, randomisierte, doppelblinde Studie (Hodi et al., 2010) an insgesamt 676 Patienten mit nicht reserzierbarem malignem Melanom (ausgenommen okuläre Melanome) im Stadium III oder IV. Eingeschlossen wurden ausschließlich HLA-A2*0201-positive Patienten, da im Vergleichsarm ein experimenteller Impfstoff (gp100) eingesetzt wurde; dieser HLA-Typ unterstützt die Immunpräsentation von gp100. Außerdem musste es sich um vortherapierte Studienteilnehmer handeln (mit Interleukin-2, Dacarbazin, Temozolomid, Fotemustin und bzw. oder Carboplatin). Diese hatten entweder ein Rezidiv nach zuvor erfolgtem Ansprechen erlitten, hatten nicht auf die Therapie angesprochen oder die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen. Abhängig von der Verträglichkeit erhielten die Patienten eine Induktionstherapie (alle drei Wochen bis zu viermal). Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 3:1:1 und 403 Patienten erhielten Ipilimumab 3 mg/kg plus gp100, 137 Studienteilnehmer erhielten Ipilimumab 3 mg/kg und die restlichen 136 Teilnehmer erhielten gp100 jeweils als Monotherapie. Die Untersuchung des Tumoransprechens auf Ipilimumab wurde ungefähr in Woche 12, nach Abschluss der Induktionstherapie, durchgeführt. Eine weitere zusätzliche Behandlung mit Ipilimumab wurde den Patienten angeboten, bei denen es nach anfänglichem klinischem Ansprechen oder nach einer Stabilisierung der Erkrankung zu einem Fortschreiten der Krankheit mehr als drei Monate nach der ersten Untersuchung des Tumors kam. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben.

Das mediane Gesamtüberleben betrug 10,0 Monate in der Ipilimumab + gp100-Gruppe im Vergleich zu 6,4 Monaten im gp100-Arm und 10,1 Monate im Ipilimumab-Arm. Immunvermittelte unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten bei 10-15 % der mit Ipilimumab behandelten Patienten auf im Vergleich zu 3 % in der gp100-Monotherapie-Patientengruppe. Zu den sehr häufigen UAWs zählten dabei gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall, Erbrechen und Übelkeit, Ausschlag, Juckreiz, Appetitminderung, Müdigkeit sowie Fieber.

Leitlinienempfehlungen

Für die medikamentöse Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom stehen unterschiedliche Wirkprinzipien und Substanzen zur Verfügung. Als Chemotherapie-Standard gilt Dacarbazin. Ein objektives Ansprechen wurde bei 5 bis 12 % der Patienten in aktuellen Phase-III-Studien beschrieben, wobei nur einzelne Patienten dauerhaft ansprechen (DKG, 2013). Die Wirksamkeit von Fotemustin und Temozolamid ist der von Dacarbazin äquivalent. Unter Polychemotherapie sind höhere Ansprechraten zu erwarten, das mediane Gesamtüberleben wird allerdings nicht signifikant verlängert. Hochdosiertes oder pegyliertes Interferon alpha kann als adjuvante Therapie bei Patienten mit malignem Melanom in einem Hochrisikostadium zu einer signifikanten Verlängerung des rezidivfreien Überlebens führen. Ein neuer Ansatz der Immuntherapie ist der Einsatz monoklonaler Antikörper, die in die Regulation des Immunsystems eingreifen. Für Ipilimumab wurde in zwei Phase-III-Studien ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben gezeigt (Hodi et al., 2010; Robert et al., 2011).

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen nach Versagen der Erstlinientherapie zugelassen. Bewertet wurde Ipilimumab im Vergleich zu BSC. Für die Nutzenbewertung wurde die zulassungsrelevante Studie um Hodi et al. (2010) herangezogen. Nach Einschätzung des Gemeinsamen Bundesausschusses wird durch die Zugabe von gp100 keine die Nutzenbewertung beeinflussende Wirkung hervorgerufen. Aufgrund der Verlängerung der Überlebenszeit von im Median 3,51 Monaten stufte der G-BA den **Hinweis für einen Zusatznutzen** von Ipilimumab als **beträchtlich** ein. Die immunvermittelten unerwünschten Ereignisse, die in der Ipilimumab-Gruppe häufiger auftraten als in der Kontrollgruppe, wurden vom G-BA nicht als derart schwerwiegend eingeschätzt, als dass das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herabzustufen wäre (G-BA, 2012j).

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Therapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel			
Ipilimumab	216 mg alle 3 Wochen, insgesamt 4 Dosen	4	83.002,08 €
Vergleichstherapien***			
Vemurafenib	2 x 960 mg täglich	365	93.137,05 €
Dacarbazin	alle 3 Wochen 1 x 1.470,5 mg	17[1]	4.504,32 €

*) pro Patient Behandlung **) Stand Lauer-Taxe 15.02.2014 ***) berechnet auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 72 kg ***) entsprechen nicht unbedingt der patientenindividuell unterschiedlichen BSC

Tabelle 35: Jahrestherapiekosten von Ipilimumab (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen bzw. zweckmäßiger Vergleichstherapie BSC, da patientenindividuell unterschiedlich)

10.13 Linagliptin

Handelsname: Trajenta®	**Hersteller:** Boehringer Ingelheim
Indikation: Diabetes Typ 2	**Markteinführung:** Oktober 2011
ATC-Code: A10BH05	**DDD:** 5 mg (nach WHO)
Darreichungsform: Filmtabletten	

Bewertung: siehe Seite 70

Wirkstoff und Pharmakologie

Nach Sitagliptin (Januvia®), Vildagliptin (Galvus®) und Saxagliptin (Onglyza®) ist Linagliptin der vierte Vertreter der Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren zur Behandlung des Diabetes Typ 2. Der neue Wirkstoff beeinflusst die Glucosehomöostase positiv, indem er das Enzym DPP-4 (Dipeptidyl-Peptidase-4, EC 3.4.14.5) hemmt, welches an der Inaktivierung der Inkretin-Hormone GLP-1 und GIP (Glucagon-like Peptide-1, glucoseabhängige insulinotrope Polypeptide) beteiligt ist. Normalerweise werden diese Hormone, die an der physiologischen Regulierung des Blutzuckerspiegels beteiligt sind, durch das Enzym schnell abgebaut. GLP-1 und GIP erhöhen die Biosynthese von Insulin und die Ausschüttung aus den Betazellen der Bauchspeicheldrüse bei normalen und erhöhten Blutzuckerwerten. Des Weiteren verringert GLP-1 die Glucagon-Sekretion aus den Alphazellen der Bauchspeicheldrüse und führt damit zu einer Reduktion der hepatischen Glucoseausschüttung. Durch Bindung an DPP-4 kommt es zu einer langanhaltenden Erhöhung der Konzentration aktiver Inkretine und daraus folgernd einer Steigerung der Insulinausschüttung sowie Senkung der Glucagon-Sekretion (EMA, 2013).

Zulassung und Präparat

Im August 2011 erfolgte die Zulassung für erwachsene Diabetes Typ 2-Patienten zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle für die Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein nicht ausreichen und Metformin ungeeignet oder kontraindiziert ist, im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Metformin (Zweier-Kombination), wenn Diät und Bewegung sowie Metformin allein nicht ausreichen und im Rahmen einer Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin (Dreier-Kombination), wenn Diät und Bewegung sowie diese beiden Wirkstoffe nicht ausreichen (EMA, 2013).

Der Wirkstoff wird allerdings in Deutschland vorerst nicht zur Verfügung gestellt. Grund dafür ist die mit dem Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz (AMNOG) eingeführte Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Sowohl beim ersten als auch beim zweiten Verfahren konstatierte der Gemeinsame Bundesausschuss **keinen Zusatznutzen**. Boehringer Ingelheim begründete die Nichteinführung in den deutschen Arzneimittelmarkt damit, dass ein Erstattungsbetrag drohe, der dem Innovationscharakter des Medikaments nicht gerecht werde (Boehringer Ingelheim & Lilly, 2011).

Informationen zum Indikationsgebiet

Unter einem Diabetes mellitus versteht man ein Syndrom, das durch Insulinmangel mit chronischer Hyperglykämie in Folge von Störungen der Insulinsekretion und bzw. oder der Insulinwirkung gekennzeichnet ist. Langzeitschäden, Funktionsstörungen und Funktionseinschränkungen verschiedener Organe – insbesondere der Augen, Nieren, Nerven und des Herz-Kreislauf-Systems – sind typi-

sche Spätkomplikationen der Erkrankung. Während bei einem absoluten Insulinmangel die Bauchspeicheldrüse infolge der Zerstörung von Inselzellen nicht mehr in der Lage ist, Insulin zu sezernieren, spricht man von einem relativen Insulinmangel, wenn die Insulinproduktion den Erfordernissen nicht mehr angepasst werden kann, die Insulinwirkung durch Insulinantikörper an den Zielzellen abgeschwächt wird, die Zahl der Insulinrezeptoren an den Erfolgsorganen vermindert ist, ein Insulinrezeptor-Defekt oder ein Defekt der Rezeptor-gekoppelten intrazellulären Signalübertragung (Postrezeptordefekt) besteht (Mutschler, 2008). Diabetes mellitus Typ 2 ist durch Insulinresistenz in Verbindung mit eher relativem als absolutem Insulinmangel gekennzeichnet und beruht nach heutiger Erkenntnis auf einer genetisch bedingten, multifaktoriellen Krankheitsbereitschaft. Zur Entwicklung des klinischen Krankheitsbildes kommt es unter dem Einfluss sogenannter Manifestations- oder Risikofaktoren, die häufig in Form eines metabolischen Syndroms (Hauptmerkmale: abdominale Adipositas, Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, gestörte Glukosetoleranz, Dyslipoproteinämie, Albuminurie, Hypertonie) vorliegen (NVL, 2013).

Der Diabetes mellitus ist die häufigste und zugleich im Hinblick auf ihre Folgen bedeutsamste Stoffwechselstörung. Die aktuelle DEGS1-Studie des Robert Koch-Instituts zeigt eine Prävalenz von 7,2 % in der Bevölkerung (Personen zwischen 18 und 79 Jahren; 7,0 % bei Männern, 7,4 % bei Frauen), dies entspricht in etwa 4,6 Millionen Einwohnern. Dabei handelt es sich mit 80 bis 90 % bei den diagnostizierten Krankheitsfällen überwiegend um einen Typ-2-Diabetes (NVL, 2013).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit wurde der neue DPP-4-Inhibitor in mehreren placebokontrollierten Studien als Mono- und Kombinationstherapie mit anderen oralen Antidiabetika untersucht. In einer placebokontrollierten Studie an insgesamt 701 Patienten mit ungenügendem Ansprechen einer Metformin-Monotherapie wurde über 24 Wochen die Wirksamkeit von Linagliptin (einmal täglich 5 mg) als *Add-on-Therapie* getestet. Die Kombination beider Wirkstoffe zeigte eine signifikante Senkung des HbA_{1c}-Wertes, während unter Metformin plus Placebo ein leichter Anstieg auftrat (-0,49 % vs. 0,15 %) (Taskinen et al., 2011). Zu einem ähnlichen Ergebnis führte auch die Studie von Haak et al. (2012). Hier zeigte die initiale Kombinationstherapie mit Linagliptin und Metformin eine Überlegenheit gegenüber der alleinigen Gabe von Metformin. Eine Monotherapie-Studie an insgesamt 503 Studienteilnehmern, die entweder zuvor noch keine Behandlung erhalten hatten oder mit anderen oralen Antidiabetika therapiert worden waren, zeigte ebenfalls eine klinisch sinnvolle und nachhaltige Verbesserung der Blutzuckerkontrollen, begleitet von besseren Parametern der β-Zellfunktion (Del Prato et al., 2011). Owens et al. (2011) überprüften in ihrer klinischen Studie die Wirksamkeit und Sicherheit einer Dreierkombination (Linagliptin als *Add-on-Therapie* zu Metformin plus Sulfonylharnstoff) an insgesamt 1.058 Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf eine Zweierkombinations-Therapie. Unter der zusätzlichen Gabe von Linagliptin wurde der placebokorrigierte HbA_{1c}-Wert um 0,62 % gesenkt (vgl. auch Del Prato et al., 2013).

Ein erheblicher Anteil der Patienten mit Typ-2-Diabetes sind Ältere (≥ 65 Jahre), aber diese Gruppe ist weitgehend von klinischen Studien von Glucose-senkenden Medikamenten ausgeschlossen. In einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie (Barnett et al., 2013) wurden Patienten (70 Jahre oder älter) mit Typ-2-Diabetes und einem HbA_{1c} von 7,0 % oder mehr eingeschlossen, die mit Metformin, Sulfonylharnstoffen oder Insulin Basal oder Kombinationen dieser Medikamente therapiert wurden. Im Verhältnis 2:1 erhielten die Patienten einmal tägliche oral Linagliptin 5 mg oder Placebo

über 24 Wochen. Der primäre Endpunkt war die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 24. Er konnte in der Verum-Gruppe um 0,64 % gesenkt werden. Bei älteren Patienten mit Typ-2-Diabetes war Linagliptin wirksam bei der Senkung der Glukose mit einem Sicherheitsprofil ähnlich der bei Placebo (Barnett et al., 2013). Hypoglykämie war die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung wie bei der Dreifachkombination Linagliptin und Metformin sowie Sulfonylharnstoff (14,6 % vs. 7,6 % bei Placebo).

Leitlinienempfehlungen

Wenn lebensmodifizierende, nichtmedikamentöse Maßnahmen nicht den gewünschten Erfolg erbracht haben, bleibt nur der Weg in die Pharmakotherapie. Die Nationale Versorgungsleitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ unterscheidet dabei orale Antidiabetika mit und ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte. Metformin gilt als orales Antidiabetikum der ersten Wahl, welches bei nicht ausreichender Senkung der Plasmaglukose auch mit Insulin kombiniert werden kann. Auch Sulfonylharnstoffe wie Glibenclamid, Gliclazid, Glimepirid und Gliquidon gehören zu den oralen Antidiabetika mit gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte, sind allerdings für die Langzeitmonotherapie des Typ-2-Diabetes nur bedingt geeignet, da die dosisabhängige Senkung der Plasmaglukose und des HbA_{1c} im Verlauf der Behandlung nachlässt.

Zur Gruppe der oralen Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte zählt die Nationale Versorgungsleitlinie neben den alpha-Glukosidasehemmern (Acarbose und Miglitol), dem SGLT2-Inhibitor Dapagliflozin, den Gliniden Repaglinid und Nateglinid und den Glitazonen[1] (Pioglitazon, Rosiglitazon) auch die DPP-4-Inhibitoren, da Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion nicht vorliegen.

Insulin ist das älteste und effektivste Medikament zur Glukosesenkung. Eine Indikation zur Insulintherapie besteht dann, wenn durch alleinige Lebensstiländerungen und eine Therapie mit oralen Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder aber wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen. Heute werden fast nur noch Humaninsuline und daraus entwickelte Insulinanaloga angewandt (NVL, 2013).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bereits mit dem Beschluss vom 29.03.2012 stellte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis der Nutzenbewertung fest, dass ein Zusatznutzen für Linagliptin als nicht belegt gilt (G-BA, 2012k). Es lagen damals keine Nachweise vor, die einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie belegen konnten (Grund: der Hersteller wählte Sitagliptin und nicht Sulfonylharnstoffe als Vergleichstherapie). Nach der ersten Negativbewertung beantragte der Hersteller Boehringer Ingelheim eine erneute Nutzenbewertung und reichte neue Studienunterlagen ein. Die zweite Bewertung des Zusatznutzens wurde mit dem Beschluss des G-BA am 21.02.2013 veröffentlicht, mit erneut negativem Ausgang (G-BA, 2013).

[1] Der Vertrieb von Rosiglitazon wurde aufgrund des ungünstigen Nutzen-Schaden-Profils am 01.11.2010 eingestellt. Pioglitazon kann nach einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses seit April 2011 nur noch in begründeten Ausnahmefällen zu Lasten der GKV verordnet werden (NVL, 2013).

Die neue Nutzenbewertung von Linagliptin erfolgte im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen allein (Vergleichstherapie bei Monotherapie), Sulfonylharnstoffen + Metformin (bei Zweier-Kombinationstherapie) und Metformin + Humaninsulin (bei Dreier-Kombinationstherapie). Während bei der Monotherapie und der Kombination aus drei Wirkstoffen keine für den G-BA verwertbaren Studienergebnisse vorlagen, war dies bei der Zweier-Kombination der Fall. Im Vergleich zu Glimepirid + Metformin kam es unter Linagliptin + Metformin deutlich seltener zu Hypoglykämien und seltener zu nicht-fatalen Schlaganfällen bei vergleichbarer Blutzuckersenkung. Die beobachteten Effekte könnten aus Sicht des G-BA jedoch darauf zurückzuführen sein, dass in der Studie nicht nur verschiedene Wirkstoffe, sondern auch unterschiedliche Therapiestrategien (Blutzuckerzielwert-gerichtete Therapie bei Glimepirid, aber nicht bei Linagliptin) miteinander verglichen wurden. Daher bewertete der Gemeinsame Bundesausschuss letztlich bei allen drei Vergleichen mit **„Ein Zusatznutzen ist nicht belegt“** (G-BA, 2013).

Kosten

Eine Kostenberechnung ist aufgrund der fehlenden Markteinführung nicht möglich.

10.14 Nabiximols (Cannabis-Extrakt)

Handelsname: Sativex®	**Hersteller:** Almirall Hermal
Indikation: Multiple Sklerose (Spastik)	**Markteinführung:** Juli 2011
ATC-Code: N02BG10	**DDD:** 42 mg
Darreichungsform: Spray zur Anwendung in der Mundhöhle	

Bewertung: siehe Seite 71

Wirkstoff und Pharmakologie

Sativex® besteht aus einem standardisierten Gemisch von Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD). Cannabinoid-Rezeptoren als Teil des menschlichen Endocannabinoid-Systems befinden sich vorwiegend an den Nervenenden. THC wirkt dabei als partieller Agonist und ahmt die Wirkung von Endocannabinoiden nach, die die Wirkung von Neurotransmittern regulieren können. Im Tiermodell konnte durch Gabe von Nabiximols die Steifigkeit der Gliedmaßen reduziert und die Motorik verbessert werden (Almirall Hermal, 2013).

Zulassung und Präparat

Die Erteilung der Zulassung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erfolgte im Juni 2010, erst ein Jahr später wurde Sativex® in den Markt eingeführt. Indiziert ist das neue Arzneimittel zur Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine erhebliche klinische Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen. Sativex® ist als Zusatzbehandlung zu der vom Patienten bereits angewendeten anti-spastischen Medikation vorgesehen (Almirall Hermal, 2013).

Sativex® wurde als erstes und bislang einziges Fertigarzneimittel auf Cannabis-Basis in Deutschland zugelassen. Damit es überhaupt vermarktet werden konnte, bedurfte es sogar einer Änderung des Betäubungsmittelgesetzes. Zudem ist es kühlkettenpflichtig, was Apotheken und Großhändler vor besondere Herausforderungen bei der Lagerhaltung stellt (Windt, 2012).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die Multiple Sklerose gehört zu den Autoimmunerkrankungen mit unklarer Genese. Myelinscheiden von Nerven im Gehirn und im Rückenmark werden durch immunkompetente Zellen geschädigt, was zur Folge hat, dass die Leitgeschwindigkeit abnimmt. Dies führt zu den typischen Symptomen wie schnelle Ermüdbarkeit, Kribbeln und Spastiken (von Gehirn oder Rückenmark ausgehende Muskelkrämpfe) bis hin zur Lähmung. Des Weiteren überwinden aktivierte T-Lymphozyten die Blut-Hirn-Schranke und verursachen im Gehirn Entzündungsreaktionen (Mutschler et al., 2008). Die meistens im jungen Erwachsenenalter beginnende MS ist die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung des Zentralen Nervensystems, wobei die genaue Ursache für die Krankheitsentstehung nach wie vor unklar ist. Von Patient zu Patient können nicht nur die Symptome, sondern auch die Ausprägung und Intensität der Krankheitsverläufe sehr unterschiedlich sein. Dabei beginnt die Erkrankung häufig mit einem schubförmig remittierenden Krankheitsverlauf, bei dem sich Phasen ohne Symptome mit un-

vorhersehbaren, sich anfangs meist noch vollständig zurückbildenden Krankheitsschüben abwechseln (Windt, 2012).

In Deutschland wird die Zahl der an MS Erkrankten auf mindestens 120.000 geschätzt mit einer jährlichen Inzidenz von 3,5 bis 5 auf 100.000 Einwohner und einer Zunahme des Anteils an erkrankten Frauen. Der Gipfel der Erkrankung liegt um das 30. Lebensjahr, wobei die MS immer häufiger auch bei Kindern und Jugendlichen diagnostiziert wird (DGN, 2012).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

In jüngster Zeit sind eine Reihe von Studien veröffentlicht worden, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Cannabis-basierter Behandlung untersucht haben. Sativex® wurde bei Dosen von bis zu 48 Sprühstößen/Tag in kontrollierten klinischen Studien mit einer Dauer von bis zu 19 Wochen bei mehr als 1.500 MS-Patienten untersucht. In den Zulassungsstudien war die Primäreffizienzmessung eine numerische Rating-Skala (NRS) von 0 bis 10 Punkten, auf der die Patienten das durchschnittliche Niveau ihrer mit der Spastik in Verbindung stehenden Symptome in den vergangenen 24 Stunden angaben (0 für keine Spastik, 10 für die schwerstmögliche Spastik) (Almirall Hermal, 2013).

So untersuchten Collin et al. (2007) in einer doppelblinden Studie über sechs Wochen insgesamt 189 Patientinnen und Patienten. Am Ende der Behandlung wies der Verum-Arm eine NRS-Reduktion von 1,18 Punkten auf (von 5,49 auf 4,31 Punkte), die Placebo-Gruppe zeigte für den entsprechenden Zeitraum eine mittlere Abnahme von 0,63 Punkten (von 5,39 auf 4,76 Punkte). Eine zweite placebokontrollierte Studie an 337 Patientinnen und Patienten zeigte nach 15 Wochen mit der *Intention-to-treat*-Analyse keinen signifikanten Effekt auf die Spastik (Collin et al., 2010). Mit diesen ersten beiden Studien scheiterte der Hersteller beim Zulassungsantrag in Großbritannien.

Einer dritten Phase-III-Studie ging eine formalisierte vierwöchige Studiendauer vor der Randomisierung voran. Ziel der Studie war es, den Vorteil einer fortgeführten Behandlung für Patienten, die eine Anfangsreaktion auf die Behandlung zeigten, einzuschätzen (Novotna et al., 2011). 572 Patientinnen und Patienten, die zuvor nicht ausreichend auf eine vorangegangene antispastische Therapie angesprochen hatten, wurden zunächst über vier Wochen einfachblind mit Nabiximols behandelt und im Anschluss daran die *Responder* (20% ige Besserung, 241 Studienteilnehmer) doppelblind mit Nabiximols oder Placebo über weitere zwölf Wochen therapiert. Im Sativex®-Studienarm zeigten sich leichte, statistisch signifikante Verbesserungen im Symptomscore (- 0,04 Punkte) im Vergleich zu leichten Verschlechterungen bei der Placebo-Therapie (+ 0,81 Punkte). Die Responderanalyse zeigte, dass unter der Therapie mit Sativex® 74 % der Betroffenen mit einer mindestens 30%igen Verbesserung gegenüber den ursprünglichen Ausgangswerten ansprachen (Placebo: 51 %). Insgesamt sind die Symptomverbesserungen aber als gering einzustufen.

Notcutt et al. (2012) untersuchten den langfristigen Vorteil einer fortgeführten Behandlung in einer placebokontrollierten, randomisierten Parallelgruppen-Absetzungsstudie. Sechsunddreißig Patienten, die vor der Studie im Durchschnitt 3,6 Jahre lang Sativex® verwendet hatten, wurden randomisiert, um entweder mit dieser Behandlung fortzufahren oder um für 28 Tage auf Placebo zu wechseln. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Versagen der Behandlung, definiert als die Zeit vom ersten Tag der randomisierten Behandlung bis zu einem 20%igen Anstieg des NRS-Wertes oder eines

vorzeitigen Abbruchs der randomisierten Behandlung. Ein Behandlungsversagen trat bei 44 % der Sativex®-Patienten und bei 94 % der Placebo-Patienten auf.

In den zitierten Zulassungsstudien trat bei über 80 % der mit Cannabis-Mundspray behandelten Patienten mindestens eine Nebenwirkung auf. Insgesamt liegen aus dem gesamten klinischen Studienprogramm Daten für 1.500 Patienten vor. Sehr häufig, also bei mindestens 1 von 10 Patienten, kommt es nach Einnahme des Medikaments zu Schwindelanfällen und Müdigkeit. Diese Reaktionen lassen nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmens nach einiger Zeit nach, selbst wenn die Behandlung fortgeführt wird. Gemäß Fachinformation kommt es außerdem häufig (bei weniger als 1 von 10, aber mindestens 1 von 100 Patienten) zu psychischen Nebenwirkungen wie Euphorie, Depression sowie Gedächtnisstörungen. Aufgrund verschiedener unerwünschter Effekte wie Seh- und Gleichgewichtsstörungen ist zudem die Sturzgefahr erhöht.

Leitlinienempfehlungen

Eine Spastik gehört nicht zu den klassischen Frühzeichen einer Multiplen Sklerose, tritt jedoch im weiteren Verlauf der Erkrankung äußerst häufig auf (bei bis zu 70 % der Patienten). Dabei kann der Muskeltonus permanent, aber auch intermittierend gesteigert sein. Folge der spastischen Tonuserhöhung ist die Einschränkung der Mobilität, was die Lebensqualität in allen Bereichen maßgeblich beeinflusst (DGN, 2012). Neben der Physiotherapie steht die medikamentöse Behandlung mit oralen Antispastika zur Verfügung. Baclofen, Tizanidin und Gabapentin (*Off-Label Use* zur Therapie vor allem der tonischen Spastik und der hiermit verbundenen Schmerzen) sind die zur Verfügung stehenden Substanzen zur Verringerung der Spastik. Hingegen ist eine positive Wirkung für Dantrolen, Tolperison und Benzodiazepinen nicht durchgehend belegt (DGN, 2012). Gerade die Therapie mit Benzodiazepinen ist nur bei anderweitig nicht beherrschbarer generalisierter Spastik vertretbar. Tetrazepam war als einziges Benzodiazepin als Muskelrelaxans indiziert. Nach Berichten über schwere Hauterscheinungen, einschließlich Fällen von Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse, Erythema multiforme und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), wurde im Januar 2013 auf europäischer Ebene eine Evaluierung aller verfügbaren Daten über das Risiko von Hautreaktionen unter Tetrazepam eingeleitet. Aufgrund der Ergebnisse hat die Europäische Kommission das Ruhen der Zulassung von Tetrazepam-haltigen Arzneimitteln angeordnet und folgte damit einer Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC). Seit August 2013 ist der Wirkstoff nicht mehr im Handel (Sanofi, 2013b).

Während die Wirkung von Cannabinoiden, insbesondere Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD), auf die Spastik bislang umstritten war, wurden in jüngster Zeit mehrere Studien mit Nabiximols publiziert, die dem Wirkstoff eine signifikant antispastische Wirkung und gute Verträglichkeit belegten (DGN, 2012). Die Leitlinie spricht für dieses Präparat ihre Empfehlung für die Behandlung einer therapieresistenten Spastik aus.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Die Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss hat einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose, die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen

haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen, ergeben. Zweckmäßige Vergleichstherapie war dabei die optimierte Standardtherapie mit Baclofen oder Tizanidin oder Wirkstoffen, die zur Behandlung von Spastik bei neurologischer Grunderkrankung zugelassen sind, unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen. Dabei sollen mindestens zwei vorangegangene Therapieversuche erfolgt sein, in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt wurden (G-BA, 2012l).

Die Begründung für die Nutzenbewertung sieht der G-BA in der Unsicherheit der Datenlage zum Zusatznutzen sowie in Bezug auf die Interpretation der Studienergebnisse hinsichtlich der Fragestellung, inwieweit tatsächlich bei allen Patienten eine Optimierung der Standardtherapie[1] erfolgt ist. Aus den vorliegenden Daten sei nicht ersichtlich, wie groß der Patientenanteil ist, der bereits vor Studienbeginn eine Optimierung der Standardtherapie erfahren hat. Folglich ist somit ebenfalls nicht zu ermitteln, für wie viele Patienten im Verlauf der Studie eine weitere Optimierung möglich gewesen wäre. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der Kriterien unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung **als gering** ein. Hinsichtlich der Lebensqualität lagen ebenfalls keine geeigneten Vergleichsstudien vor. Auch in puncto Nebenwirkungen ist ein Vergleich mangels Studien nicht möglich. Somit bleibt unklar, wie der Cannabis-Extrakt im Vergleich zu einer auf andere Weise optimierten Behandlung abschneidet (G-BA, 2012l).

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Therapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel			
Extrakt aus Cannabis sativa***	8 Sprühstöße pro Tag[1] 8 Sprühstöße pro Tag[2]	365 28	3.222,41 € 247,20 €
Vergleichstherapie / Vortherapie****			
Baclofen oral	3 x 25 mg täglich	365	270,47 €
Dantrolen	2 x 50 mg täglich	365	555,60 €
Pridinol	2 x 4 mg täglich	365	789,79 €
Tizanidin	2 x 6 mg täglich	365	198,12 €
Tolperison	3 x 150 mg täglich	365	944,99 €

*) je Patient/Jahr **) Stand Lauer-Taxe 15.02.2014 ***) mittlere Tagesdosis gemäß FI, ohne Berücksichtigung der Titrationsphase ****) Die Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie/bestehenden Vortherapie werden für jedes Arzneimittel einzeln aufgeführt; aufgrund der patientenindividuellen Variabilität einer optimierten Standardtherapie sind in der klinischen Anwendung jedoch unterschiedliche Dosierungen/Kombinationen mehrerer Wirkstoffe möglich. [1]Responder eines Anfangstherapieversuchs. [2]Non-Responder eines Anfangstherapieversuchs.

Tabelle 36: Jahrestherapiekosten von Nabiximols und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

[1] Die optimierte Standardtherapie ist die bestmögliche, auf den Patienten bezogene Arzneimitteltherapie im Rahmen der Zulassung. So müssen z.B. Dosierungen optimal auf die Patienten eingestellt werden (ausgereizt), so dass bei maximalem Wirkungseffekt möglichst geringe Nebenwirkungen auftreten (G-BA, 2012l).

10.15 Pirfenidon

Handelsname: Esbriet®	**Hersteller:** InterMune
Indikation: Idiopathische Lungenfibrose	**Markteinführung:** September 2011
ATC-Code: L04AX05	**DDD:** 2.400 mg
Darreichungsform: Hartkapseln	

Bewertung: siehe Seite 74

Wirkstoff und Pharmakologie

Der Wirkmechanismus von Pirfenidon ist noch nicht vollständig geklärt, allerdings konnten in Tiermodellen antifibrotische und antiinflammatorische Eigenschaften aufgezeigt werden. Der Arzneistoff dämpft die Fibroblastenproliferation, die Produktion von Fibrose-assoziierten Proteinen und Zytokinen und die erhöhte Biosynthese und Ansammlung von extrazellulärer Matrix als Reaktion auf Zytokin-Wachstumsfaktoren (InterMune, 2013).

Zulassung und Präparat

Im Februar 2011 wurde Pirfenidon von der Europäischen Arzneimittelagentur EMA zugelassen zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) erwachsener Patienten. Der Wirkstoff besitzt den Zulassungsstatus eines Arzneimittels für seltene Leiden (*Orphan Drug*).

Informationen zum Indikationsgebiet

Unter einer Lungenfibrose (pulmonale Fibrose) versteht man eine Erkrankung, bei der Lungenbläschen zunehmend durch Bindegewebe ersetzt werden und dieses dann in das Lungengewebe eingelagert wird (Mutschler et al., 2008). Ist die Ursache hierfür nicht erkennbar, spricht man von einer idiopathischen Lungenfibrose (idiopathisch pulmonale Fibrose, IPF). Mit der Zeit kommt es zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion, was mit weniger Sauerstoffaufnahme und einer Abnahme der körperlichen Belastbarkeit einhergeht.

Die IPF gehört zu den schwerwiegenden und in der Regel zum Tod führenden Erkrankungen, die bisher nur unzureichend behandelt werden kann. Mit höherem Alter nimmt die Inzidenz zu, wobei sich die Erkrankung typischerweise in der sechsten und siebten Lebensdekade manifestiert (Behr et al., 2013). Männer sind häufiger betroffen als Frauen und die Mehrzahl der Patienten hat eine positive Raucheranamnese. Groß angelegte Studien zur Inzidenz oder Prävalenz der IPF, die als Grundlage für offizielle Schätzwerte dienen könnten, fehlen. IPF zählt zu den seltenen Erkrankungen, die laut orpha.net etwa fünf Millionen Menschen weltweit betrifft.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die europäische Zulassung für Pirfenidon beruht auf zwei gemeinsam publizierten placebokontrollierten Phase-III-Studien 004 und 006 – CAPACITY-Programm – mit insgesamt 779 Patienten, die eine mittelschwere idiopathische Lungenfibrose aufweisen. In Studie 004 (n = 435) erhielten die Studienteilnehmer 2.403 mg des Wirkstoffes pro Tag bzw. 1.197 mg und in Studie 006 (n = 344) wurde nur mit 2.403 mg Pirfenidon pro Tag behandelt (Noble et al., 2011). Primärer Endpunkt war die forcierte

Vitalkapazität (FVC) nach 72 Wochen. In der ersten Studie (004) minderte Pirfenidon die krankheitsbedingte Abnahme der FVC in 72 Wochen von durchschnittlich -12,4 % unter Placebo auf -8 %; in Studie 006 blieb hingegen ein Effekt von Pirfenidon aus. Die gepoolte Analyse beider Datensätze zeigte signifikant positive Ergebnisse für den primären Endpunkt wie auch für die progressionsfreie Überlebenszeit und die Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke (Noble et al., 2011). Außerdem fand sich eine signifikante Reduktion der IPF-assoziierten Mortalität sowie eines prognoserelevanten Ablaufs der FVC (Noble et al. 2011). Die am häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen waren neben Übelkeit, Hautrötungen bzw. -ausschlägen („*Rash*“) und Dyspepsie auch Schwindel, Erbrechen, Photosensitivität und Anorexie.

Eine in der Cochrane Library publizierte Meta-Analyse, die auch eine japanische Studie (Taniguchi et al., 2010) berücksichtigt, kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Pirfenidon einen signifikant positiven Effekt auf das progressionsfreie Überleben hat (Spagnolo et al., 2010).

Leitlinienempfehlungen

Basierend auf der derzeit verfügbaren Datenlage existiert keine wissenschaftlich hinreichende Grundlage für eine Behandlung von IPF-Patienten mit einer Monotherapie aus Prednisolon, Colchicin, Ciclosporin, Inteferon-gamma-1b, Bosentan oder Etanercept. Auch für die Immunsuppressiva Azathioprin und Cyclophosphamid als Monotherapie liegt keine Evidenz vor. Behr et al. (2013) sehen auch in der kombinierten Behandlung mit Prednisolon und einem Immunsuppressivum (Azathioprin oder Cyclophosphamid) keinen therapeutischen Nutzen: Die derzeit vorliegenden Studien seien älter, weshalb es zweifelhaft sei, ob die heute gültigen Diagnosestandards eingehalten wurden. Auch die Patientenzahlen seien viel zu gering gewesen, um zuverlässige Aussagen zu erlauben. Darüber hinaus entsprach das Studiendesign nicht heutigen Standards und die Ergebnisse waren überwiegend statistisch nicht signifikant.

Sollten Therapiealternativen nicht zur Verfügung stehen, wäre nach Auffassung der deutschen Konsensuskonferenz unter Abwägung einer Nutzen-Risiko-Analyse die Acetylcystein-Monotherapie eine mögliche Behandlungsoption, auch in Kenntnis der Tatsache, dass eine Zulassung nicht besteht. Abweichend von internationalen Leitlinien wird von der Anwendung systemischer Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten dringend abgeraten.

Eine schwach positive Empfehlung erteilt die deutsche IPF-Konsensuskonferenz für Pirfenidon zur Therapie der IPF geringen und mittleren Schweregrades. Dabei berücksichtigt die Empfehlung die Tatsache, dass Pirfenidon bei fortgeschrittener IPF bisher nur in einer Beobachtungsstudie ohne Kontrollgruppe untersucht wurde und deshalb nicht vorbehaltlos für alle IPF-Patienten – auch entsprechend der Zulassungsbeschränkung in der EU – empfohlen werden könne (Behr et al., 2013).

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Das vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) stufte den Nutzen auf Basis von zwei Studien ein, in denen die Kontrollgruppe mit Pirfenidon in Kombination mit BSC (= palliative Maßnahmen) behandelt wurde, während die Vergleichsgruppe nur BSC erhielt. **Keine Belege für einen Zusatznutzen** wurden für die Studienendpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Morbidität, (Dyspnoe und Sauerstoffversorgung)

gefunden. **Hinweise für einen geringen Zusatznutzen** zeigten sich hingegen für das post hoc definierte Kriterium „Belastbarkeit der Patientinnen und Patienten“, untersucht über eine 6-Minuten-Gehstrecke: Hier war der Anteil der Erkrankten, bei denen sich im Studienverlauf die zurückgelegte Gehstrecke um mehr als 50 Meter verkürzte, unter der Therapie mit Pirfenidon signifikant geringer als bei der BSC-Vergleichsgruppe. Gleichzeitig wurden Belege für häufigere, zum Teil starke unerwünschte Wirkungen gefunden.

Nach den Vorgaben des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) gilt bei einem *Orphan Drug* wie Pirfenidon der Zusatznutzen jedoch 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 (in zukünftigen Nutzenbewertungen von *Orphan Drugs* wird das IQWiG nun nicht mehr mit einer Nutzenbewertung auf Basis eines Herstellerdossiers beauftragt).

Der G-BA wertete das **Ausmaß des Zusatznutzens** mit **„nicht quantifizierbar“**, da das IQWiG, wie oben dargestellt, keine ausreichenden Belege für die Verbesserung patientenrelevanter Studienendpunkte fand (G-BA, 2012m).

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Therapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel			
Pirfenidon	3 x 267 mg täglich	365	33.506,35 €

*) pro Patient Behandlung **) Stand Lauer-Taxe 15.02.2014

Tabelle 37: Jahrestherapiekosten von Pirfenidon (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen bzw. zweckmäßiger Vergleichstherapie)

10.16 Pitavastatin

Handelsname: Livazo®	**Hersteller:** Recordati Pharma
Indikation: Hypercholesterinämie	**Markteinführung:** Juni 2011
ATC-Code: C10AA08	**DDD:** 2 mg
Darreichungsform: Filmtablette	

Bewertung: siehe Seite 77

Wirkstoff und Pharmakologie

Pitavastatin zählt zu den sogenannten HMG-CoA-Reduktasehemmern bzw. Statinen. Solche Wirkstoffe blockieren im Körper das Enzym HMG-CoA-Reduktase, das eine Schlüsselrolle in der Cholesterinsynthese im menschlichen Körper spielt. Wenn die Cholesterinsynthese blockiert ist, werden vermehrt Rezeptoren für das LDL-Cholesterin[1] in der Leber gebildet. Dadurch wird die Aufnahme von LDL, das im Blut frei zirkuliert, begünstigt. Entsprechend sinkt die Konzentration des LDL-Cholesterins und somit die Konzentration des Gesamtcholesterins im Blut. Weiterhin wird die VLDL-Sekretion vermindert und damit auch der Triglyceridspiegel im Blut gesenkt. Pitavastatin wird im oberen Magen-Darm-Trakt rasch resorbiert, wobei die gleichzeitige Nahrungsaufnahme keinen Einfluss zeigt. Die maximale Plasmakonzentration wird nach einer Stunde erreicht. Die Substanz unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf. Die Wiederaufnahme in Teilen des Dünndarms verlängert die Wirkdauer, so dass die einmalige Gabe pro Tag ausreichend ist. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 8,9 Stunden (*Steady-State*). Pitavastatin wird zu 95 % über die Leber aus dem Körperkreislauf entfernt. Aufgrund des Tagesrhythmus‘ der Cholesterinbiosynthese sollte der Wirkstoff, wie auch andere Statine, abends eingenommen werden (Merckle Recordati, 2011).

Zulassung und Präparat

Livazo® wurde zugelassen zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-(TC)- und LDL-C-Werte bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie – einschließlich der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie und kombinierter (gemischter) Dyslipidämie, wenn sich mit diätetischen und sonstigen nicht-medikamentösen Maßnahmen kein ausreichendes Ansprechen erzielen lässt. Im Gegensatz zu anderen Statinen wie Simvastatin, Pravastatin und Fluvastatin, die schon länger auf dem Markt verfügbar sind, ist Pitavastatin nicht zur Vorbeugung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zugelassen (Merckle Recordati, 2012).

Pitavastatin wurde schon 2003 in Japan und 2009 in den USA eingeführt. In Deutschland war das Präparat ab dem 01.06.2011 verfügbar, bevor am 15.02.2013 der Vertrieb eingestellt wurde. Seitdem steht es auf dem deutschen Arzneimittelmarkt nicht mehr zur Verfügung.

[1] LDL = *Low Density Lipoprotein*, ein Transportvehikel für Cholesterin. LDL-Cholesterin wird als das „schlechte Cholesterin“ bezeichnet, was nicht ganz korrekt ist, da eine normale Konzentration im Körper auch wichtig ist.

Informationen zum Indikationsgebiet

Als Fettstoffwechselstörung bezeichnet man eine Änderung der Anteile und der Konzentration der Blutfette (Lipide bzw. (Apo-) Lipoproteine). Wenn die Lipidzusammensetzung betroffen ist, handelt es sich um eine Hyperlipidämie. Dabei unterscheidet man zwischen einer Hypercholesterinämie, bei der das Gesamtcholesterin erhöht ist, einer Hypertriglyceridämie mit erhöhten Triglyceridwerten und einer kombinierten (gemischten) Hyperlipidämie, bei der der Gesamtcholesterin- und der Triglyceridspiegel erhöht sind. Lipoproteine stellen mikroskopisch kleine Aggregate aus Proteinen (Apolipoproteine) und Lipiden dar, die den Transport der Fette (Cholesterin und Triglyceride) im Blut ermöglichen. Nach ihren physikalischen Eigenschaften (Dichte und Elektrophoreseverhalten) unterscheidet man mehrere Klassen von Lipoproteinen:

- Chylomikronen
- VLDL (*Very Low Density Lipoproteins*)
- LDL (*Low Density Lipoproteins*)
- IDL (*Intermediate Density Lipoproteins*)
- HDL (*High Density Lipoproteins*).

Bei einer veränderten Zusammensetzung der Lipoproteine kann es sich um eine Hyperlipoproteinämie (meist erhöhtes LDL), um eine Hypolipoproteinämie (meist verringertes HDL) oder um eine Dyslipoproteinämie, bei der die LDL-Werte erhöht und die HDL-Werte verringert sind, handeln. Fettstoffwechselstörungen können primäre oder sekundäre Ursachen haben. Während primär bedingte Fettstoffwechselstörungen wie z.B. die heterozygote familiäre Hypercholesterinämie angeboren sind, werden sekundäre Fettstoffwechselstörungen durch metabolische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Leberfunktionsstörungen und Adipositas hervorgerufen. Fettstoffwechselstörungen begünstigen die Bildung von atherosklerotischen Plaques. Darunter wird die Ablagerung von Fett (v.a. Cholesterin), Blut- und Bindegewebszellen und Calcium in den Blutgefäßen verstanden, bei der die Funktionsfähigkeit der Gefäße und der Blutstrom durch diese beeinträchtigt werden. Atherosklerose, und somit Fettstoffwechselstörungen, sind an der Entwicklung eines erhöhten Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen beteiligt, die nach wie vor die häufigste Todesursache in Deutschland und weltweit darstellen (Statistisches Bundesamt, 2011).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Für die Zulassung wurden zwei Phase-II-Studien und fünf Phase-III-Studien berücksichtigt. Die Phase-II-Studien waren doppelblind, randomisiert und placebokontrolliert und wiesen eine Laufzeit von zwölf Monaten auf. Insgesamt wurden 513 Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie eingeschlossen. Dabei waren es deutlich mehr Männer als Frauen (60 zu 76 % und. 24 zu 40 %). Der primäre Endpunkt war die Senkung des LDL-Cholesterins im Vergleich zu einem gemessenen Basiswert beim Studienanfang. In beiden Studien vermochte Pitavastatin in den Dosierungen 1 bis 4 mg den LDL-Wert besser als Placebo zu senken (um 27 bis 45 % vs. 2 %). Die fünf Phase-III-Studien mit insgesamt 3.422 Patientinnen und Patienten verglichen Pitavastatin 1 bis 4 mg mit den schon zugelassenen Statinen Atorvastatin, Simvastatin und Pravastatin. Die doppelblinden, randomisierten Studien liefen über zwölf Wochen und sollten die Nicht-Unterlegenheit von Pitavastatin zu den anderen Statinen belegen. Primärer Endpunkt war auch hier ausschließlich die Senkung des LDL-Cholesterins im Vergleich zu einem Ausgangswert. Die Probanden

litten an primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, wobei in einer der Studien auch Probanden mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko eingeschlossen wurden (mit mindestens zwei zusätzlichen Risikofaktoren). Eine der Studien war auf Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus ausgelegt, die eine primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie aufwiesen. Eine weitere Studie verglich Pitavastatin mit Pravastatin bei älteren Patientinnen und Patienten (älter als 65 Jahre) (Ose et al, 2009). In allen Studien senkte Pitavastatin in der Dosierung 1 bis 4 mg das LDL-Cholesterin ähnlich wie 20 bis 40 mg Simvastatin und 20 oder 40 mg Atorvastatin. Statistisch signifikant war der Unterschied nur in einer Studie (2 mg Pitavastatin (59,6 %) vs. 20 mg Simvastatin (48,6 %, p = 0,049)) (Ose et al, 2009). Weiterhin senkte Pitavastatin (1 bis 4 mg) das LDL-Cholesterin bei älteren Patienten statistisch signifikant besser als Pravastatin (10 bis 40 mg).

Leitlinienempfehlungen

Bei den cholesterinsenkenden Maßnahmen geht es vor allem darum, kardiovaskuläre Ereignisse zu verhüten. Dabei unterscheidet man zwischen Primär- und Sekundärprävention. Während eine Sekundärprävention nach einem kardiovaskulären Ereignis (Schlaganfall, Herzinfarkt) stattfindet, ist bei der Primärprävention noch keine klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung vorhanden. Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) empfiehlt zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen für die Primärprävention eine Änderung des Lebensstils. Dazu gehört neben der Ernährungsumstellung und der körperlichen Aktivität auch der Verzicht auf Tabakkonsum. Erst ab einem hohen persönlichen kardiovaskulären Risiko von mind. 20 % für 10 Jahre, also ab einer 20%igen Wahrscheinlichkeit, in den nächsten 10 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, wird eine medikamentöse Therapie mit einem Statin als Mittel der Wahl befürwortet. In die Berechnung des persönlichen Risikos werden nicht nur die Cholesterinwerte, sondern auch weitere Faktoren wie der Blutdruck, begleitende Erkrankungen (Diabetes mellitus, Adipositas, Niereninsuffizienz), der *Body Mass Index* (BMI) und das Geschlecht einbezogen. In der Sekundärprävention oder bei monogener familiärer Hyperlipidämie wird immer eine medikamentöse Behandlung empfohlen. Auch hier sind Statine Mittel der ersten Wahl. Zwischen den einzelnen Statinen macht die AkdÄ keine Unterschiede, weder in der Wirksamkeit noch in der Verträglichkeit (AkdÄ, 2012a). Die Leitlinien des amerikanischen *National Heart, Lung and Blood Institute* empfehlen in der Primär- sowie in der Sekundärprävention als ersten Schritt eine Änderung des Lebensstils: ausgewogene Ernährung und verminderte Zufuhr cholesterinreicher Nahrungsmittel, vermehrte körperliche Betätigung und Gewichtsreduktion. Eine medikamentöse Cholesterinsenkung wird in Abhängigkeit vom persönlichen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in den nächsten 10 Jahren befürwortet. Dieses Risiko wird anhand von epidemiologisch definierten Risikofaktoren ausgerechnet. Die Leitlinie der European *Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* macht die Entscheidung für eine medikamentöse Therapie erhöhter Cholesterinwerte von zwei Faktoren abhängig: dem kardiovaskulären Risiko des einzelnen Patienten und dem gemessenen LDL-Wert. Weiterhin besteht kein Konsens über die Zielwerte, auf die der LDL-Cholesterinspiegel zu senken ist. Während die amerikanischen Leitlinien für Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko Zielwerte für LDL-Cholesterin unter 100 mg/dl vorsehen, empfiehlt die Leitlinie der European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation für diese Patientengruppe die LDL-Senkung unter 70 mg/dl.

Die AkdÄ erläutert in ihren Empfehlungen zwei Strategien der medikamentösen Therapie. Die Titrationsstrategie sieht die Senkung des LDL-Cholesterins unter einem bestimmten Zielwert. Dabei wird die Medikamentendosis erhöht, bis der Zielwert erreicht ist. Bei der Strategie der festen Dosis

wird eine Standarddosis eines lipidsenkenden Medikaments verabreicht, ohne dabei die Höhe der LDL-Werte zu berücksichtigen (AkdÄ, 2012a).

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Der Hersteller von Livazo® hatte auf die Einreichung von Unterlagen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss verzichtet und selbst die Aufnahme in die Festbetragsgruppe der HMG-CoA-Reduktasehemmer beantragt (GBA, 2011). Der Zusatznutzen gilt damit als nicht belegt.

Kosten

Auf eine Kostenberechnung wird aufgrund der aktuell fehlenden Vermarktung in Deutschland verzichtet.

10.17 Retigabin

Handelsname: Trobalt®	**Hersteller:** GSK
Indikation: Epilepsie (Zusatztherapie fokale Anfälle)	**Markteinführung:** Mai 2011
ATC-Code: N03AX21	**DDD:** 900 mg
Darreichungsform: Filmtablette	

Bewertung: siehe Seite 78

Wirkstoff und Pharmakologie

In Nervenzellen gehören Kaliumkanäle zu den spannungsabhängigen Ionenkanälen, welche eine wichtige Rolle für die Steuerung der neuronalen Erregbarkeit spielen. In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Retigabin vorwiegend dadurch wirkt, indem es Kaliumkanäle in Neuronen öffnet und damit das Ruhemembranpotenzial stabilisiert. Es kommt zu einer Kontrolle der elektrischen Erregbarkeit der Neuronen im Sub-Schwellenbereich, wodurch die Auslösung von epileptiformen Aktionspotenzialentladungen verhindert wird (GSK, 2011).

Zulassung und Präparat

Im März 2011 erfolgte die Zulassung von Retigabin als Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen (18 Jahre oder älter) mit Epilepsie (GSK, 2011). Nachdem der Gemeinsame Bundesausschuss für Trobalt® keinen Zusatznutzen erkennen wollte, verzichtete der Hersteller auf Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband und wählte die Option, das Arzneimittel in Deutschland nicht weiter zu vermarkten. Das bedeutet, dass derzeit Patienten den neuen Wirkstoff nur über die internationale Apotheke beziehen können – nach vorheriger Genehmigung durch die Krankenkasse.

In der Zwischenzeit hat die Europäische Arzneimittelbehörde jedoch die Zulassung von Retigabin wegen Sicherheitsbedenken eingeschränkt. Der neue Wirkstoff war danach nur noch einsetzbar als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden (EMA, 2013c). Der Vertrieb wurde zum 01.07.2012 eingestellt.

Informationen zum Indikationsgebiet

Unter einem epileptischen Anfall versteht man eine vorübergehende, plötzliche Dysfunktion des Zentralen Nervensystems, die auf eine gesteigerte Erregbarkeit (Übererregbarkeit) zentraler Neurone und damit einer Senkung der Krampfschwelle beruht und mit abnormen motorischen Reaktionen und bzw. oder Bewusstseinsstörungen bzw. Bewusstseinsverlust sowie teilweise auch verstärkten vegetativen Reaktionen einhergeht (Mutschler et al., 2008). Abhängig vom Ursprungsort kommt es zu nur wenige Sekunden dauernden Aussetzern (*Absencen*) über Abläufe mit Zuckungen einer Extremität bis hin zu komplexeren Bewegungs- und Bewusstseinsphänomenen und zu klassischen tonisch-klonischen Anfällen (DGN, 2012a). 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, 2012a). Je nach Ausbreitung unterscheidet man fokale von generalisierten epileptischen Anfällen. Letztere betreffen den ganzen Körper, während fokale Anfälle dagegen 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. Epilepsien gehören zu den häufigsten chronischen Erkrankungen des Zentralnervensystems mit einer weltweiten Prävalenz von 0,5 bis 1 %. Auch wenn Epilepsien in jedem Alter auftreten können, werden bereits vor dem 10. Lebensjahr etwa 50 % und bis zum 20. Lebensjahr etwa zwei Drittel davon manifest (Mutschler et al., 2008).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Wirksamkeit und Sicherheit von Retigabin als Zusatztherapie bei fokalen Krampfanfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung wurden in drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit insgesamt 1.239 erwachsenen Epileptikern untersucht. Eingeschlossen wurden die Patienten, deren Anfälle durch ein bis drei begleitend verabreichte Antiepileptika nicht adäquat kontrolliert werden konnten. Mehr als 75 % der Patienten nahmen dabei zwei oder mehr begleitende Antiepileptika ein. Die Dauer der Epilepsieerkrankung betrug bei den Patienten über alle Studien im Median 22 Jahre und die mittlere Anfallsfrequenz lag bei Studienbeginn zwischen acht bis zwölf Anfällen innerhalb von vier Wochen (GSK, 2011). Primärer Endpunkt aller drei Studien war die prozentuale Änderung der monatlichen Anfallsfrequenz. In der ersten Studie (Porter et al., 2007) mit insgesamt 399 Studienteilnehmern konnte die Anfallsfrequenz nach 16 Wochen dosisabhängig gesenkt werden (600 mg/Tag um 23 %, 900 mg/Tag um 29 %, 1.200 mg/Tag um 35 % vs. Placebo um 13 %). Nebenwirkungen, die am häufigsten dokumentiert wurden, waren Schläfrigkeit, Schwindel, Verwirrtheit, Sprachstörungen, Tremor, Amnesie, Denk- und Gangstörungen sowie Parästhesien und Doppeltsehen. Die Studien um Brodie et al. (2010; insgesamt 538 Patienten, von denen 179 im Placebo-Arm waren, 181 erhielten 600 mg täglich und 178 bekamen 900 mg täglich Retigabin) sowie French et al. (2011; 153 Patienten mit 1.200 mg/Tag und 152 Patienten mit Placebo) kamen zu vergleichbaren Ergebnissen.

Im Juni 2013 informierte der pharmazeutische Unternehmer in einem Rote-Hand-Brief über die Einschränkungen für die Anwendung von Trobalt® (Retigabin), da eine Behandlung zu Pigmentveränderungen von Augengeweben, einschließlich der Retina, und der Haut, Lippen und bzw. oder der Nägel führen kann (GSK, 2013c). Als Konsequenz schränkte die Europäische Arzneimittelbehörde die Zulassung von Retigabin wegen Sicherheitsbedenken ein.

Leitlinienempfehlungen

Antiepileptika wirken nicht antiepileptisch im eigentlichen Sinn, sondern sind vielmehr als „Anfallsblocker“ zu bezeichnen. Sie erhöhen damit die „Schwelle“ des Gehirns für das Auftreten von Anfällen bei einem gegebenen chronischen Zustand mit erniedrigter „Schwelle“ (DGN, 2012). Derzeit stehen mehr als 20 Medikamente zur Anfallsbehandlung zur Verfügung. Nach Aussage der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie werden Lamotrigin und Levetiracetam als Mittel der ersten Wahl

für die Behandlung empfohlen, während weiterhin Valproat – unter Berücksichtigung der besonderen Situation bei Schwangerschaft – bevorzugtes Mittel der ersten Wahl ist, wenn es um die Therapie generalisierter oder unklassifizierbarer Epilepsien geht (DGN, 2012). Generell ist jedoch die Auswahl eines geeigneten Medikaments auf Basis der bisher erstellten Leitlinien schwierig, da für jeden Patienten individuell eine Entscheidung getroffen werden muss. Die Zulassung von Retigabin wird in der Leitlinie erwähnt, ohne eine therapeutische Empfehlung auszusprechen.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der Gesetzgeber sieht vor, dass sich alle seit 2011 neu zugelassenen Arzneimittel einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V unterziehen müssen. Diese hat für den neuen Wirkstoff ergeben, dass ein Zusatznutzen von Retigabin gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lamotrigin; in den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar) aufgrund fehlender entsprechender Bewertung durch den pharmazeutischen Unternehmer (von ihm gewählte Vergleichstherapie: Lacosamid) **nicht belegt** ist (G-BA, 2012n).

Im Zuge der 16. Novelle des Arzneimittelgesetzes wurde der § 35a SGB V um den Absatz 5b ergänzt, wonach bei bis zum 31.12.2012 veröffentlichten G-BA-Beschlüssen jederzeit eine erneute Nutzenbewertung beantragt werden kann, wenn der Zusatznutzen des neuen Wirkstoffs aufgrund eines unvollständigen Dossiers oder wegen eines Vergleiches mit einem anderen als dafür vorgesehenen Wirkstoff als nicht belegt gilt. Aufgrund dieser Rechtsprechung beantragte der pharmazeutische Unternehmer ein erneutes Nutzenbewertungsverfahren, welches am 01.05.2013 begann. Da in der Zwischenzeit die Europäische Arzneimittelbehörde die Zulassung von Retigabin wegen Sicherheitsbedenken eingeschränkt hat, stellte der G-BA am 15.08.2013 die derzeit laufende Nutzenbewertung ein und veranlasste gleichzeitig eine neue Nutzenbewertung für das eingeschränkte Anwendungsgebiet.

Kosten

Auf eine Kostenberechnung wird aufgrund der aktuell fehlenden Vermarktung in Deutschland verzichtet.

10.18 Tafamidis

Handelsname: Vyndaqel®	**Hersteller:** Pfizer
Indikation: Transthyretin-Amyloidose	**Markteinführung:** Dezember 2011
ATC-Code: N07XX08	**DDD:** 20 mg
Darreichungsform: Weichkapsel	

Bewertung: siehe Seite 81

Wirkstoff und Pharmakologie

Durch einen Gendefekt können aus unterschiedlichen körpereigenen Proteinen veränderte Eiweißstoffe entstehen, die dann zu sogenannten Amyloidablagerungen[1] führen. Transthyretin (TTR), das sich aus vier identischen Untereinheiten zusammensetzt, ist dabei das häufigste Ausgangsprotein. Es dient dem Transport von Schilddrüsenhormonen (Thyroxin) und Vitamin A und wird nahezu ausschließlich in der Leber gebildet. Tafamidis hemmt die Spaltung des TTR-Tetramers in seine Monomere, indem es nicht kooperativ an die beiden Thyroxin-Bindungsstellen andockt. In seiner ursprünglichen Form kann TTR nicht zu Amyloidablagerungen führen. Erst die einzelnen und partiell denaturierten Monomere sind zur Aggregat-Bildung in der Lage. Der Wirkmechanismus des neuen Arzneimittels bildet die Grundlage zur Verlangsamung des Krankheitsverlaufs (Pfizer, 2013).

Zulassung und Präparat

Tafamidis wird zur Verzögerung der Nervenschädigung im Frühstadium (Stadium 1) bei erwachsenen Patienten mit Transthyretin-Amyloidose eingesetzt. Die Zulassung erfolgte im November 2011. Da es nur wenige Patienten mit Transthyretin-Amyloidose gibt, gilt die Krankheit als selten. Vyndaqel® wurde 2006 als Arzneimittel für seltene Leiden (*Orphan Drug*) ausgewiesen. Tafamidis wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen: Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung war es nicht möglich, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Aus diesem Grund wird die Europäische Arzneimittel-Agentur alle neu verfügbaren Informationen jährlich bewerten.

Informationen zum Indikationsgebiet

Amyloidosen sind lebensbedrohliche Systemerkrankungen. Darunter versteht man keine einzelne Krankheit, sondern eine Gruppe sehr verschiedener erworbener oder vererbter Erkrankungen. Allen gemein ist eine Störung der Proteinfaltung, die letztendlich dazu führt, dass sich lösliche Proteine infolge einer Konformationsänderung als unlösliche fibrilläre Aggregate ablagern. Diese kann sowohl extra- als auch intrazellulär, systemisch oder lokalisiert erfolgen (Schönland, 2006). Die Symptomatik und Klinik hängt von der Verteilung und dem Ausmaß der Amyloidablagerung ab. Dabei kann jedes Organ und jeder Gewebetyp befallen sein. Bei der unbehandelten Transthyretin-Amyloidose bestimmen fortschreitende Polyneuropathien, Herzrhythmusstörungen, Symptome der Kardiomyopathie, Diarrhöen mit Malabsorption und Kachexie sowie orthostatische Hypotonien das klinische Bild (Schönland, 2006). Die Transthyretin-Amyloidose ist die häufigste familiäre Amyloidpolyneuropathie (Schwabe & Paffrath, 2012). Transthyretin (TTR) ist ein Serumprotein, welches überwiegend in der Leber gebildet wird.

[1] Amyloid ist ein im Bindegewebe ausgefällter Eiweißkörper.

Hinsichtlich Inzidenz und Prävalenz der verschiedenen Formen der Amyloidosen in Deutschland fehlen konkrete epidemiologische Angaben (Röcken et al., 2006). Allerdings ist bekannt, dass die Inzidenz der Erkrankung mit höherem Alter steigt und Männer häufiger betroffen sind als Frauen (von Hutten, 2011). Aus den Daten des Dossiers des pharmazeutischen Herstellers, welches zur Nutzenbewertung hinzugezogen wurde, geht eine Anzahl von 40 bis 104 Patienten hervor (mit Transthyretin-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, abzüglich der Patienten nach Lebertransplantation) (G-BA, 2012o).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Zulassungsrelevant war eine 18-monatige, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, welche Sicherheit und Wirksamkeit von einmal täglich Tafamidis untersuchte. Eingebunden wurden 128 Patienten mit TTR-Amyloidpolyneuropathie und vorliegender V30M-Mutation, die sich überwiegend im Stadium 1 (noch keine routinemäßige Gehhilfe) der Erkrankung befanden. Primäre Endpunkte waren der NIS-LL-Score („*Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb*“), der anhand einer neurologischen Untersuchung der unteren Gliedmaßen durch den Arzt bestimmt wird, und der NORFOLK-QOL-DN-Score („*Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy*“), ein vom Patienten ausgefüllter Fragebogen zur Lebensqualität. Sekundäre Endpunkte umfassten kombinierte Scores der Funktion der großen Nervenfasern (Maß für die Muskelkraft) und der kleinen Nervenfasern (Maß für die Sinnesempfindung) sowie Beurteilungen des Ernährungszustands gemäß modifiziertem BMI. Nach 18-monatiger Behandlung waren in der Tafamidis-Gruppe mehr NIS-LL-Responder als in der Placebo-Gruppe. Bezüglich der sekundären Endpunkte zeigte sich, dass verglichen mit Placebo die Patienten in der Tafamidis-Gruppe eine geringere Verschlechterung der neurologischen Funktion und einen verbesserten Ernährungszustand aufwiesen. 86 der 91 Patienten, die die 18-monatige Behandlungsphase absolvierten, traten anschließend in eine unverblindete 12-monatige Verlängerungsstudie ein, in der alle täglich 20 mg Tafamidis erhielten. Dabei fand sich eine vergleichbare Veränderung des NIS-LL wie bei den Patienten, die in der vorangegangenen Studie Tafamidis erhalten hatten. Patienten mit einer schwereren Krankheit, die die Studie vorzeitig abbrachen, da sie sich einer Lebertransplantation unterziehen mussten, wurden bei den Ergebnissen nicht berücksichtigt. Sehr häufig dokumentierte Nebenwirkungen waren Harnwegsinfektionen, Vaginalinfektionen und gastrointestinale Beschwerden (EMA, 2013). Inzwischen liegen Daten einer Phase-II-Studie vor (Merlini et al., 2013), in der Patienten ohne Val30Met-Mutation aufgenommen wurden (insgesamt 21 Patienten mit acht verschiedenen Nicht-Val30Met-Mutationen). Tafamidis wurde gut vertragen und stabilisierte nach sechs Monaten bei allen Patienten den TTR.

Leitlinienempfehlungen

Einzig effektive Therapie der TTR-Amyloidosen ist bislang die Lebertransplantation. Dabei kann in frühen Stadien durch die Entfernung der Leber als Hauptsyntheseort des TTR die Krankheitsprogression sogar gestoppt werden. Diagnose und Indikation zur Transplantation müssen allerdings frühzeitig gestellt werden, da manifeste Symptome meistens nicht rückbildungsfähig sind und das Komplikationsrisiko des Eingriffs mit zunehmender Krankheitsdauer steigt (Röcken et al., 2006; Schönland, 2006). Tafamidis hat aufgrund der Aktualität seiner Zulassung noch keinen Eingang in Leitlinien gefunden.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drugs*) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Die Bewertung des Zusatznutzens beruhte auf dem in der Zulassungsstudie ermittelten geringen Effekt auf die neurologische Beeinträchtigung, gemessen mit der „*Neuropathic Impairment Score of the Lower Limb*“ (NIS-LL)-Skala. Diese Wirkung ist allerdings so minimal, dass letztendlich offen bleibt, ob das Fortschreiten der Erkrankung wirklich spürbar verlangsamt wird. Auch zeigte sich hinsichtlich der Lebensqualität kein Unterschied zwischen Tafamidis und Placebo.

Der G-BA stellte unter anderem fest, dass die in der Zulassungsstudie eingeschlossene Patientenpopulation nur eine geringe Ausprägung der Symptomatik aufwies. Auch wurden nicht alle genetischen Varianten der TTR-Amyloidose untersucht (die Zulassungsstudie schloss nur Patienten mit V30M-Mutation ein), so dass der Effekt auf andere Mutationen nicht erforscht wurde. Ausgehend von der Zulassung, der erwünschten und unerwünschten Wirkungen sowie unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung konstatierte der G-BA einen **geringen Zusatznutzen** (G-BA, 2012o).

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Therapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel			
Tafamidis	1 x 20 mg täglich	365	172.788,32 €

*) pro Patient Behandlung **) Stand Lauer-Taxe 15.02.2014

Tabelle 38: Jahrestherapiekosten von Tafamidis (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen bzw. zweckmäßiger Vergleichstherapie)

10.19 Telaprevir

Handelsname: Incivo®	**Hersteller:** Janssen Cilag
Indikation: Chronische Hepatitis C	**Markteinführung:** Oktober 2011
ATC-Code: J05AE11	**DDD:** 2.250 mg
Darreichungsform: Filmtablette	

Bewertung: siehe Seite 82

Wirkstoff und Pharmakologie

Telaprevir ist ein Inhibitor der HCV-NS3-4A-Serinprotease. Durch Hemmung dieses viruseigenen Enzyms kann der Wirkstoff die Virusvermehrung verhindern (Janssen, 2013).

Zulassung und Präparat

Incivo® ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion (Genotyp 1), in Kombination mit PegInterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit kompensierter Lebererkrankung einschließlich Zirrhose, die nicht vorbehandelt sind oder die entweder mit Interferon alfa allein oder in Kombination mit Ribavirin vorbehandelt wurden, einschließlich derjenigen, die einen Rückfall erlitten oder auf die Therapie lediglich partiell oder gar nicht angesprochen haben (Null-*Responder*) (Janssen, 2013).

Informationen zum Indikationsgebiet

Bei der Hepatitis C handelt es sich um eine entzündliche Erkrankung der Leber, die auf einer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus beruht, welches zur Gruppe der RNA-Viren gehört. Nicht nur Leberzellen, sondern auch Knochenmark-Stammzellen und Blutlymphozyten werden durch das Virus infiziert. So waren vor Einführung der Untersuchung von Blutkonserven auf Hepatitis-C-Antikörper Bluttransfusionen eine bedeutende Infektionsquelle. In Deutschland ist schätzungsweise 1 % der Bevölkerung mit HCV infiziert, wobei die Übertragung hauptsächlich parenteral, sexuell und perinatal erfolgt (Mutschler et al., 2008). Haben sich Personen mit dem HCV angesteckt, so verläuft die Infektion häufig ohne auffällige klinische Symptomatik oder geht mit unspezifischen, z.B. grippeähnlichen Symptomen einher. Auch die chronische Form (länger als sechs Monate fortbestehende Infektion mit dem HCV) ist klinisch häufig uncharakteristisch und mild verlaufend und durch Müdigkeit, unspezifische Oberbauchbeschwerden, Leistungsabfall sowie teilweise Juckreiz und Gelenkbeschwerden gekennzeichnet. Mehr als 50 % der Hepatitis-C-Infektionen verlaufen chronisch, ca. 20 bis 30 % der Patienten entwickeln nach 20 Jahren eine Leberzirrhose, davon wiederum ca. 30 % ein hepatozelluläres Karzinom. Aus diesem Grund wird eine Viruseradikation bei jedem infizierten Patienten angestrebt. Eine Schutzimpfung gegen Hepatitis C ist derzeit nicht verfügbar (RKI, 2012).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

<u>Ersttherapie mit Telaprevir (ADVANCE und ILLUMINATE):</u> In der ersten Phase-III-Studie (Jacobson et al., 2011; ADVANCE) zur Ersttherapie der chronischen HCV-Genotyp-1-Infektion mit Telaprevir wurden insgesamt 1.088 unbehandelte Patienten eingeschlossen. Die erste Gruppe wurde mit einer Kombination bestehend aus Telaprevir, PegInterferon alfa-2a und Ribavirin über 12 Wochen behandelt, gefolgt von PegInterferon und Ribavirin über 12 Wochen (kein Nachweis von HCV-RNA nach vier

und zwölf Wochen) oder über 36 Wochen (Nachweis von HCV-RNA nach vier und zwölf Wochen). Eine weitere Gruppe erhielt acht Wochen Telaprevir-PegInterferon-Ribavirin mit den gleichen Stopp-Regeln nach HCV-RNA-Ergebnis. Der Kontroll-Arm hatte eine fixe Behandlungsdauer von 48 Wochen, mit einem entsprechenden Placebo für Telaprevir während der ersten 12 Wochen und PegInterferon alfa-2a und Ribavirin für insgesamt 48 Wochen. Primärer Endpunkt war jeweils das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR), definiert als fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut mindestens 24 Wochen nach dem Ende der Therapie. Mit der *Verum-Triple-Therapie* erreichten signifikant mehr Patienten einen SVR im Vergleich zum Placebo-Arm. Die virologischen Ansprechraten der ADVANCE-Studie wurden von den Zulassungsbehörden unter Einschluss von weiteren HCV-RNA Bestimmungen nachberechnet, woraus sich für die 12-wöchige Triple-Therapie eine SVR-Rate von 79 % im Vergleich zu 46 % in der Kontrollgruppe ergab. Äquivalente SVR-Raten wurden in der ILLUMINATE-Studie (Sherman et al., 2011) nachgewiesen.

Re-Therapie mit Telaprevir (REALIZE): Für die Re-Therapie mit Telaprevir wurden 663 Patienten (eingeschlossen wurden *Relapse*-Patienten, partielle *Nonresponder* und Null-*Responder*[1] auf eine Vortherapie mit PegInterferon alpha und Ribavirin) in drei Therapiearme randomisiert: Standardtherapie mit PegInterferon alpha-2a, Ribavirin und Placebo über 48 Wochen oder Telaprevir für 12 Wochen, gefolgt von der Standardkombinationstherapie bis Woche 48 mit oder ohne vorgeschaltete *Lead-in*-Phase[2] mit PegInterferon alpha-2a und Ribavirin allein. Die SVR-Raten konnten mit der Telaprevir-*Triple*-Therapie bei allen drei Patientengruppen im Vergleich zum Placebo-Arm gesteigert werden. Zwischen den beiden Telaprevir-Armen mit und ohne *Lead-in*-Phase fanden sich keine Unterschiede bei den virologischen Ansprech-, Durchbruchs- und *Relapse*-Raten.

Neben den grippeähnlichen Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Fieber, Müdigkeit, Übelkeit), verursacht durch die Standardtherapie, traten mit Telaprevir häufiger Hautausschlag, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, und Hautreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen sowie eine Anämie auf.

In einem Rote Hand-Brief informierte der pharmazeutische Unternehmer im April 2013 darüber, dass es unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir zu schweren potenziell lebensbedrohlichen Hautreaktionen bis hin zu letalem Ausgang kommen kann (Janssen, 2013a).

Leitlinienempfehlungen

Bisher stellte die Kombination von PegInterferon mit Ribavirin die Standardtherapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, Genotyp-1-Infektion dar. Eine vollständige Überarbeitung der Leitlinie zum Management der HCV-Infektion, die einen ausführlichen Überblick über die Änderungen in der Diagnostik, Prophylaxe und Therapieindikation sowie zur Therapie geben wird, ist derzeit in Planung. Um allerdings der aktuellen Notwendigkeit einer kurzfristigen Information zur Anwendung von Boceprevir und Telaprevir Rechnung zu tragen, wurde das Positionspapier „Expertenempfehlungen zur

[1] ***Relapse***: Wiederauftreten der HCV-RNA nach Beendigung der Therapie. ***Non-Response***: Fehlendes Ansprechen auf eine Therapie (HCV-RNA unter Therapie nie negativ). **Null-*Response***: HCV-RNA-Abfall unter Therapie weniger als 2 log IE/ml (Hofmann et al., 2012).

[2] *Lead-in*-Phase: vierwöchige Standardtherapie vor Beginn einer *Triple*-Therapie; das Vorschalten einer solchen Phase kann ggf. zur Identifikation von Patienten mit sehr schlechten SVR-Chancen beitragen (Sarrazin et al., 2012).

Triple-Therapie der HCV-Infektion mit Boceprevir und Telaprevir“ unter Mitarbeit der an der Erarbeitung der Leitlinie von 2010 beteiligten Experten erstellt.

Telaprevir weist bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion eine hohe antivirale Aktivität auf und ist in der Monotherapie mit einer raschen Selektion von resistenten Virusvarianten assoziiert. Durch eine *Triple*-Therapie in Kombination mit PegInterferon und Ribavirin kommt es zu einer wesentlichen Steigerung der antiviralen Aktivität mit gleichzeitiger Reduktion von resistenzbedingten Virusdurchbrüchen (Sarrazin et al., 2012).

Nutzenbewertung gemäß § 35 SGB V

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertete den Nutzen auf der Grundlage von Vergleichsstudien, in denen der Telaprevir-Zusatz zur Standardtherapie (PegInterferon alfa, Ribavirin) mit der alleinigen Standardtherapie verglichen wurde. Für therapienaive Patientinnen und Patienten mit hoher Viruslast (ohne Leberzirrhose) wurde ein Beleg für einen (nicht quantifizierbaren) Zusatznutzen von Telaprevir gefunden. Durch den Zusatz verbesserte sich das „dauerhafte virologische Ansprechen“ (SVR) als ausreichend valide eingeschätzter Surrogatmarker für einen nicht erhobenen patientenrelevanten Endpunkt (Auftreten von Leberkrebs als Folgekomplikation). Allerdings wurde auch ein Beleg für bzw. Hinweis auf einen größeren Schaden festgestellt (unerwünschte Wirkungen: Anämie und Hautausschläge in beträchtlichem oder geringem Ausmaß). Bei niedriger Ausgangsviruslast fand das IQWiG nur noch einen Hinweis auf einen geringen Nutzen von Telaprevir gegenüber der Vergleichstherapie, hier überwog der Schaden den Nutzen (G-BA, 2012p). Der G-BA wich von der IQWiG-Bewertung ab, unterteilte nicht mehr nach dem Vorhandensein von Leberzirrhosen und ebenso nicht nach der Viruslast und fand für die Kombination mit PegInterferon + Ribavirin gegenüber PegInterferon + Ribavirin allein sowohl bei therapienaiven Patienten (= keine Vortherapie) als auch bei therapieerfahrenen Patienten einen **Hinweis auf einen Zusatznutzen mit nicht quantifizierbarem Ausmaß** (virologisches Ansprechen verbessert, Vermeidung von Folgekomplikationen nicht belegt).

Kosten

a) in Kombination mit PegInterferon + Ribavirin gegenüber PegInterferon + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Jahrestherapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel***			
Telaprevir + Ribavirin + PegInterferon (Frühresponder[1])	3 x 750 mg täglich 1.000 mg täglich 1 x 180 µg wöchentlich 12 Wochen Telaprevir + PegInterferon, anschließend 12 Wochen Ribavirin + PegInterferon	84 168 24	29.213,76 € 4.532,15 € 6.136,62 €
Vergleichstherapie****			
Ribavirin + PegInterferon (Niedrige Ausgangslast[2,3])	1.000 mg täglich 1 x180 µg wöchentlich 24 Wochen Ribavirin + PegInterferon	168 24	4.532,15 € 6.136,62 €

*) pro Patient pro Jahr **) Stand Lauer-Taxe 15.02.2014 ***) Therapienaive ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen ****) Therapienaive

[1]HCV-RNA-Bestimmung: Behandlungswoche 8,24: nicht nachweisbar. [2]Patienten vom Genotyp 1 mit niedriger Ausgangsviruslast (LVL) (kleiner oder gleich 800.000 I.E./ml), die bis Woche 4 HCV-RNA negativ werden und bis Woche 24 negativ bleiben. [3]Eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen kann mit einem erhöhten Rückfallrisiko verbunden sein als eine Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen.

Tabelle 39: Jahrestherapiekosten von Telaprevir und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen). Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen

b) in Kombination mit PegInterferon + Ribavirin gegenüber PegInterferon + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Jahrestherapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel***			
Telaprevir + Ribavirin + PegInterferon	3 x750 mg täglich 1.000 mg täglich 1 x 180 µg wöchentlich 12 Wochen Telaprevir + Ribavirin + PegInterferon, anschließend 36 Wochen Ribavirin + PegInterferon	84 336 48	29.213,76 € 9.064,30 € 12.273,24 €
Vergleichstherapie*****			
Ribavirin + PegInterferon	1.000 mg täglich 1 x 180 µg wöchentlich 48 Wochen Ribavirin + PegInterferon	336 48	9.064,30 € 12.273,24 €

*) pro Patient pro Jahr; Abbruchregeln wurden nicht abgebildet **) Stand Lauer-Taxe 15.02.2014 ***) Therapienaive ohne Zirrhose, die nicht frühzeitig[1] auf eine Therapie ansprechen; Therapienaive mit Zirrhose ****) Therapienaive mit Zirrhose *****) Therapienaive, die nicht frühzeitig[1] auf eine Therapie ansprechen, Therapienaive mit einer hohen Ausgangsviruslast[2], Therapienaive mit Zirrhose

[1]HCV-RNA-Bestimmung: Behandlungswoche 8,24: nicht nachweisbar. [2]Patienten vom Genotyp 1 mit hoher Ausgangsviruslast (LVL) (mehr als 800.000 I.E./ml).

Tabelle 40: Jahrestherapiekosten von Telaprevir und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen). Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion, die nicht frühzeitig auf eine Therapie ansprechen; therapienaive Patienten mit Zirrhose; Abbruchregel nach FI Incivo® nicht abgebildet

c) in Kombination mit PegInterferon + Ribavirin gegenüber PegInterferon + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Jahrestherapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel***			
Telaprevir + Ribavirin + PegInterferon	3 x 750 mg täglich 1.000 mg täglich 1 x 180 µg wöchentlich 12 Wochen Telaprevir + Ribavirin + PegInterferon, anschließend 12 Wochen Ribavirin + PegInterferon	84 168 24	29.213,76 € 4.532,15 € 6.136,62 €
zu bewertendes Arzneimittel****			
Telaprevir + Ribavirin + PegInterferon	3 x 750 mg täglich 1.000 mg täglich 1 x 180 µg wöchentlich 12 Wochen Telaprevir + Ribavirin + PegInterferon, danach 36 Wochen Ribavirin + PegInterferon	84 336 48	29.213,76 € 9.064,30 € 12.273,24 €
Vergleichstherapie*****			
Ribavirin + PegInterferon[3]	1.000 mg täglich 1 x 180 µg wöchentlich 48 Wochen Ribavirin + PegInterferon	336 48	9.064,30 € 12.273,24 €
Ribavirin + PegInterferon[4]	1.000 mg täglich 1 x 180 µg wöchentlich 72 Wochen Ribavirin + PegInterferon	504 72	12.360,60 € 18.478,92 €

*) pro Patient pro Jahr **) Stand Lauer-Taxe 15.02.2014 ***) *Relapse*-Patienten[1], ohne Zirrhose, die frühzeitig[2] auf eine Therapie ansprechen ****) *Relapse*-Patienten ohne frühzeitiges Therapieansprechen, *Non-Responder*, therapieerfahrene Patienten mit Zirrhose *****) Therapieerfahrene

[1]Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit Interferon und Ribavirin einen Rückfall erlitten haben. [2]HCV-RNA-Bestimmung: Behandlungswoche 8,24: nicht nachweisbar. [3]Kombination Rebetol® und PegIntron®: laut FI 48 Wochen Behandlungsdauer [4]Kombination Copegus® und Pegasys®: laut FI 72 Wochen Behandlungsdauer.

Tabelle 41: Jahrestherapiekosten von Telaprevir und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen). Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion; KG < 75 kg

10.20 Ticagrelor

Handelsname: Brilique®	**Hersteller:** AstraZeneca
Indikation: Akutes Koronarsyndrom	**Markteinführung:** Januar 2011
ATC-Code: B01AC24	**DDD:** 180 mg
Darreichungsform: Filmtablette	

Bewertung: siehe Seite 85

Wirkstoff und Pharmakologie

Der zur neuen Wirkstoffklasse der Triazolopyrimidine zählende Arzneistoff Ticagrelor hemmt die Funktion der Blutplättchen (Thrombozyten) und verhindert so ein Zusammenkleben der einzelnen Plättchen (Thrombozytenaggregation) im Rahmen der Blutgerinnung. Dies geschieht wie bei den Substanzen Clopidogrel, Prasugrel (chemisch beides Thienopyridine) und Ticlopidin durch Blockade des Adenosindiphosphat(ADP)-Rezeptors auf den entsprechenden Thrombozyten. Anders als beispielsweise Clopidogrel oder Prasugrel muss Ticagrelor im Körper nicht erst in die eigentlich wirksame Substanz umgewandelt werden, ist also kein Prodrug. Die Funktion der Blutplättchen wird ähnlich stark wie mit Prasugrel gehemmt, aber schneller und stärker als mit Clopidogrel. Die Dauer bis zum Wirkeintritt beträgt etwa 30 Minuten. Außerdem ist Ticagrelor wieder von der P2Y12-Stelle am Adenosinrezeptor verdrängbar (reversible Hemmung), im Gegensatz zum irreversiblen Hemmer Clopidogrel. Daher kann die Plättchenfunktion mit ca. drei Tagen auch schneller wiederhergestellt werden. Da die Verstoffwechslung nicht über die gleichen Enzymsysteme wie bei Clopidogrel erfolgt, ist eine Wirksamkeit auch bei Clopidogrel-Unwirksamkeit (Resistenz) möglich (Marczewski et al., 2010; Steg et al., 2010; Storey et al., 2010).

Zulassung und Präparat

Das Arzneimittel Brilique® mit dem Wirkstoff Ticagrelor ist zugelassen zur Vorbeugung von Gefäßverschlüssen bei erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Darunter versteht man eine instabile Angina pectoris oder einen Herzinfarkt mit oder ohne bestimmte Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG), genauer einen Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI] oder ohne eine solche Veränderung der Herzstromlinie [NSTEMI]). Die entsprechenden Patienten können gemäß Zulassung sowohl medikamentös behandelt werden als auch eine Stent-Einlage (perkutane Koronarintervention [PCI]) oder einen *Bypass* (*Coronary Artery Bypass Graft* [CABG]) erhalten haben. Im Gegensatz zu Clopidogrel ist Ticagrelor damit wie Prasugrel auch für die Behandlung von Stent-Patienten nach einem Herzinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) zugelassen. Die Anwendung von Brilique® sollte mit einer einmaligen Anfangsdosis von 180 mg (2 Tabletten) begonnen und dann mit 90 mg (1 Tablette) zweimal täglich fortgesetzt werden. Zusätzlich sollten die Patienten noch täglich Acetylsalicylsäure (ASS) zur Gerinnungshemmung einnehmen. Das Arzneimittel Brilique® liegt in den Packungsgrößen mit 56 (N2) oder 100 (N3) Filmtabletten vor, die jeweils 90 mg Ticagrelor enthalten.

Informationen zum Indikationsgebiet

Die koronare Herzkrankheit (KHK) zählt zu den wichtigsten Volkskrankheiten. Sie wird als Manifestation der Atherosklerose (Arterienverkalkung) in den Herzkranzgefäßen beschrieben (NVL, 2012).

Es kommt hierbei häufig zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel. Im Jahre 2011 führten die chronisch-ischämische Herzkrankheit (auch KHK) und der akute Herzinfarkt die Todesursachenstatistik in Deutschland mit 8,3 % und 6,1 % aller registrierten Todesfälle an (Statistisches Bundesamt, 2012). Die KHK lässt sich grob unterteilen in stabile Angina pectoris und akutes Koronarsyndrom. Bei der stabilen Angina pectoris kommt es unter Belastung zu Schmerzen im Brustkorb, welche aber in Ruhe oder nach Gabe von Nitroglycerin wieder verschwinden. Das akute Koronarsyndrom ist hingegen lebensbedrohlich und lässt sich wiederum unterteilen in instabile Angina pectoris, Herzinfarkt ohne ST-Streckenhebung im EKG (NSTEMI) und Herzinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI). Der Übergang ist hierbei fließend. Neben dem Brustschmerz kann es auch zum Ausstrahlen der Schmerzen in andere Körperregionen, Übelkeit, Schweißausbrüchen und Luftnot kommen (NVL, 2012).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Maßgeblich für die Zulassung von Ticagrelor ist die PLATO-Studie, eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie mit 18.624 Patientinnen und Patienten (Wallentin et al., 2009). In dieser ein Jahr lang durchgeführten Studie wurde Ticagrelor (Startdosis 180 mg, dann zweimal täglich 90 mg) mit Clopidogrel (Startdosis 300 bis 600 mg, dann 75 mg einmal täglich) bei Patientinnen und Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit oder ohne ST-Hebung verglichen. Im Mittel waren die Patienten 62 Jahre alt, 65 % litten an Bluthochdruck, 47 % an Fettstoffwechselstörungen, 36 % waren Raucher und 25 % Diabetiker. Ein Infarkt war bei 21 % der Patienten bekannt, ein Stent-Implantation bei 13 % und ein koronarer *Bypass* bei 6 %. Nach zwölf Monaten waren in der Ticagrelor-Gruppe mit 9,8 % im Vergleich zur Clopidogrel-Gruppe (11,7 %) signifikant weniger Patienten aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Herzinfarkt oder Schlaganfall (dem primären Studienendpunkt) gestorben. Verglichen mit Clopidogrel wurde durch den Einsatz von Ticagrelor bei 53 behandelten Patienten eine zusätzliche Herz-Kreislauf-Komplikation verhindert (*Number needed to treat* [NNT]: 53). Betrachtet man bei den Studienendpunkten nur die einzelnen Komponenten, so traten Todesfälle aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (4,0 % vs. 5,1 %) ebenso wie Infarkte (5,8 % vs. 6,9 %) seltener unter Ticagrelor auf, Schlaganfälle gab es allerdings etwas häufiger (1,5 % vs. 1,3 %). Die Gesamtsterblichkeit wurde deutlicher abgesenkt als mit Clopidogrel (4,5 % vs. 5,9 %), hier verhinderte Ticagrelor bei 71 behandelten Patienten einen zusätzlichen Todesfall (NNT: 71). Zudem traten auch Stentthrombosen seltener auf (1,3 % vs. 1,9 %). Hinsichtlich der unerwünschten Wirkung „Blutungen“ unterschied sich Ticagrelor in der PLATO-Studie nicht signifikant von der Vergleichssubstanz Clopidogrel, lediglich in der Subgruppe der Patienten ohne Bypass-Operation kam es mit Ticagrelor häufiger zu Blutungen (4,5 % vs. 3,8 %). Ansonsten trat bei der Behandlung mit Ticagrelor häufiger Atemnot auf (13,8 % vs. 7,8 %) und auch die Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Pausen) und erhöhte Harnsäurespiegel mahnen bei vorbelasteten Personen zur Vorsicht. Es kam unter Ticagrelor häufiger zu Studienabbrüchen als unter Clopidogrel (23,4 % vs. 21,5 %) (Wallentin et al., 2009). Mit Prasugrel wurde Ticagrelor in klinischen Studien bislang nicht direkt verglichen, lediglich in einer einfach verblindeten Pharmakodynamik-Studie wurde bei Patienten nach Stentimplantation und Clopidogrel-Startdosis untersucht, ob zweimal täglich 90 mg Ticagrelor die Plättchenfunktion stärker hemmt als einmal täglich 10 mg Prasugrel. Nach den Ergebnissen war die Plättchenfunktion nach 30 Tagen niedriger bei Behandlung mit Ticagrelor (Alexopoulos et al., 2012).

Leitlinienempfehlungen

Im Zusammenhang mit dem Indikationsgebiet ist als Therapieempfehlung insbesondere die Nationale Versorgungsleitlinie KHK (Koronare Herzkrankheit) zu nennen, die im Juli 2012 zuletzt aktualisiert wurde, ebenso wie das dazugehörige Modul Medikamentöse Therapie (NVL, 2012). Letzteres ersetzt nunmehr den Teil zur medikamentösen Behandlung aus der Haupt-Leitlinie. In diesem Modul findet auch Ticagrelor bereits Erwähnung. Dort wird empfohlen, bei akutem Koronarsyndrom insbesondere Prasugrel und Ticagrelor erst dann einzusetzen, wenn klar ist, dass keine *Bypass*-Operation erfolgen wird, sondern nur konservativ mit Medikamenten (ASS) oder mit *Stents* behandelt wird. Für den Fall einer *Bypass*-Operation wäre sonst mit einem unvertretbar hohen Blutungsrisiko zu rechnen oder die Operation müsste um fünf bis sieben Tage verschoben werden (NVL, 2012).

Neben der NVL sind die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) zu nennen, die das akute Koronarsyndrom schwerpunktmäßig thematisieren: „Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung“ sowie „Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung“. Diese wurden jedoch nicht mehr aktualisiert und Ticagrelor findet keine Erwähnung.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ticagrelor ist der erste Wirkstoff, der im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) bewertet wurde. Alle seit Januar 2011 mit neuen Wirkstoffen zugelassenen Arzneimittel werden grundsätzlich einer frühen Nutzenbewertung unterzogen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertet, ob ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegeben ist. Zu diesem Zweck legen die Hersteller ein Dossier auf Grundlage der Zulassungsunterlagen vor. Der G-BA beauftragt in der Regel das IQWiG mit der Nutzenbewertung. Auf Basis des Beschlusses zum Nutzen finden im Anschluss Verhandlungen über die Preise des Arzneimittels statt, bei einem Zusatznutzen darf der Preis des neuen Medikaments höher ausfallen als bei Vergleichs-Arzneimitteln, andernfalls nicht.

Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und Herzinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung konstatierte der G-BA einen **beträchtlichen Zusatznutzen**, und zwar aufgrund der Verbesserung harter Endpunkte (siehe oben genannte Ergebnisse der PLATO-Studie). Für die weiteren Indikationsgebiete (Patienten mit Infarkten und EKG-Veränderungen, also STEMI-Patienten) stellte der G-BA **keinen Zusatznutzen** für Ticagrelor gegenüber der jeweils zweckmäßigen Vergleichstherapie fest. Allerdings gab es hier folgende zwei Ausnahmen: Der G-BA sah **Anhaltspunkte für einen** allerdings **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** bei über 75 Jahre alten Patienten mit Stent-Einsatz, die nicht für Prasugrel + ASS in Frage kommen, oder bei Patienten, die einen Hirninfarkt oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) hatten (G-BA, 2011a).

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Jahrestherapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel			
Ticagrelor	2 x 90 mg täglich	365	1.079,23 €
+ ASS	1 x 100 mg täglich	365	11,68 €
Vergleichstherapie			
Clopidogrel	1 x 75 mg täglich	365	121,44 €
+ ASS	1 x 100 mg täglich	365	11,68 €

*) pro Patient pro Jahr; Behandlungsdauer bis zu 12 Monate **) Stand Lauer-Taxe 15.02.2014

Tabelle 42: Jahrestherapiekosten von Ticagrelor und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen). Instabile Angina pectoris (IA)/Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI)

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Jahrestherapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel			
Ticagrelor	2 x 90 mg täglich	365	1.079,23 €
+ ASS	1 x 100 mg täglich	365	11,68 €
Vergleichstherapie			
Clopidogrel[1]	1 x 75 mg täglich	28	16,39 €
+ ASS	1 x 100 mg täglich	365	11,68 €

*) pro Patient pro Jahr; Behandlungsdauer bis zu 12 Monate **) Stand Lauer-Taxe 15.02.2014 [1]Behandlungsdauer bis zu 28 Tage aufgrund der Regelung in Anlage III Nr. 21a AM-RL

Tabelle 43: Jahrestherapiekosten von Ticagrelor und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen). Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI), medikamentös behandelt

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Jahrestherapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel			
Ticagrelor	2 x 90 mg täglich	365	1.079,23 €
+ ASS	1 x 100 mg täglich	365	11,68 €
Vergleichstherapie			
Prasugrel	1 x 10[1] (5)[2] mg täglich	365	983,49 €[3]
+ ASS	1 x 100 mg täglich	365	11,68 €

*) pro Patient pro Jahr; Behandlungsdauer bis zu 12 Monate **) Stand Lauer-Taxe 15.02.2014 [1]Erhaltungsdosis. [2]reduzierte Erhaltungsdosis. [3]Preis gilt für beide Wirkstärken.

Tabelle 44: Jahrestherapiekosten von Ticagrelor und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen). Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI), perkutane Koronarintervention

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Jahrestherapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel			
Ticagrelor	2 x 90 mg täglich	365	1.079,23 €
+ ASS	1 x 100 mg täglich	365	11,68 €
Vergleichstherapie			
ASS-Monotherapie	1 x 100 mg täglich	365	11,68 €

*) pro Patient pro Jahr; Behandlungsdauer bis zu 12 Monate **) Stand Lauer-Taxe 15.02.2014

Tabelle 45: Jahrestherapiekosten von Ticagrelor und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen). Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI), aortokoronare *Bypass*-Operation

10.21 Vemurafenib

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

Bewertung: siehe Seite 127

Wirkstoff und Pharmakologie

Vemurafenib ist ein oral verfügbarer 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 Patientinnen und Patienten, die an einem schwarzen Hautkrebs (malignes Melanom) erkrankt sind und deren Melanom nicht mehr durch eine Operation entfernbar ist 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 (siehe Kapitel 8.4). Dies ist bei etwa der Hälfte der in Frage kommenden Patientinnen und Patienten der Fall. Nur bei einem positiven Testergebnis kann von einer Wirkung 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 8 der häufigsten soliden Tumorentitäten in Deutschland (DKG, 2013) und zählt außerdem zu den Hauttumoren mit der höchsten Metastasierungsrate. Bösartige Melanome gehen in der Regel von den pigmentbildenden Zellen der Haut aus, sie entstehen häufiger spontan auf zuvor völlig normaler Haut. Die Inzidenz ist steigend (von drei Fällen auf 21 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr), vermutlich durch eine höhere Sonnenbelastung der Haut, insbesondere bei häufigen Sonnenbränden. Der Anstieg der Mortalitätsrate fällt hingegen deutlicher geringer aus als der der Inzidenzrate, 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 reserzierbarem 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/m^2 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 % und in der Dacarbazin-Gruppe bei 64 %, das progressionsfreie Überleben wurde durchschnittlich von 1,6 auf 5,3 Monate verlängert. Die Ansprechrate bei Vemurafenib war mit 48 % 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 % der Patienten erfolgte eine Dosisanpassung aufgrund toxischer Effekte.
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).

Leitlinienempfehlungen

Mutationen in BRAF werden bei 40 bis 60 % der Melanome detektiert, wobei 90 % dieser Mutationen zu einem Aminosäureaustausch von Valin (V) durch Glutamat (E) (BRAF V600E) führen. Daraus folgt eine konstitutive 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. Im Vergleich zu Dacarbazin führten beide Inhibitoren zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebensrate. 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 für 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 „Morbidität“ 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, 2012q).

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Jahrestherapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel			
Vemurafenib	2 x 960 mg täglich	365	93.137,05 €
Vergleichstherapien			
Dacarbazin	alle 3 Wochen 1 x 1.470,5 mg	17[1]	4.504,32 €
Ipilimumab	216 mg alle 3 Wochen, insgesamt 4 Dosen	4	83.002,08 €

*) pro Patient pro Jahr; Behandlungsdauer bis zu 12 Monate **) Stand Lauer-Taxe 15.02.2014 [1]Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

Tabelle 46: Jahrestherapiekosten von Vemurafenib und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

Literaturverzeichnis

A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH (2012): arznei-telegramm. Berlin.

AGO (2014): Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. - Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Prognostische und prädiktive Faktoren. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_05_Prognostische_und_praediktive_Faktoren.pdf. Letzter Zugriff: 13.03.2014.

Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, Bosse B, Leyendecker P, Hopp M (2012): A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. Palliat Med; 26 (1): 50-60.

AKB (2010): Arzneimittelkursbuch 2010/11 – Arzneimittel-Verlags GmbH. Berlin.

AkdÄ (2012a): Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. Arzneiverordnungen in der Praxis; 39 (Sonderheft 1): Mai.

AkdÄ (2012b): Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – Stellungnahme zu Fampridin. Stand: 23.05.2012.

Alexopoulos D, Galati A, Xanthopoulou I, Mavronasiou E, Kassimis G, Theodoropoulos KC, Makris G, Damelou A, Tsigkas G, Hahalis G, Davlouros P (2012): Ticagrelor vs. prasugrel in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel platelet reactivity following percutaneous coronary intervention: a pharmacodynamic study. J Am Coll Cardiol; 60 (3): 193-9.

Almirall-Hermal (2013): Fachinformation Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Stand: 6/2013.

Antonarakis ES, Eisenberger MA (2011): Expanding treatment options for metastatic prostate cancer. N Engl J Med; 364 (21): 2055-8.

a-t (2009): arznei-telegramm: Neu auf dem Markt – Oxycodon-Naloxon-Kombination Targin: erst zulassen, dann prüfen? (37): 119-20. http://www.arznei-telegramm.de/html/2006_12/0612119_01.html. Letzter Zugriff: 23.02.2014.

a-t (2011): arznei-telegramm; 42 (5).

a-t (2014a): arznei-telegramm: Neue orale Antikoagulanzien bei Vorhofflimmern – ist Nichtverordnung ein Behandlungsfehler? (45): 13-4. Letzter Zugriff: 24.02.2014.

atd (2012): Arzneimitteldatenbank arznei-telegramm. Bewertung: Dexamfetaminhemisulfat. Letzte Änderung: 24.11.2012.

AWMF (2009): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland: S3 Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie. Stand: 18. 3. 2009, Addendum vom 08. 5. 2010, gültig bis 01.07.2014.

AWMF (2011): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 2.0. Stand: 30.09.2011, gültig bis 30.09.2016.

AWMF (2013): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland – Leitlinie der Gesellschaft für Kinder und Jugendrheumatologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin – Systemischer Lupus erythematodes. Stand: 01/2013. Letzter Zugriff: 15.12.2013.

Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R, for the HCV RESPOND-2 Investigators (2011): Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. N Engl J Med; 364: 1207-17.

Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairittichai U, Ophascharoensuk V, Fellström B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Grönhagen-Riska C,

Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R; SHARP Investigators (2011): The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 377 (9784): 2181-92.

Barnett AH, Huisman H, Jones R, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ (2013): Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet; 382 (9902): 1413-23.

Behr J, Günther A, Ammenwerth W, Bittmann I, Bonnet R, Buhl R, Eickelberg O, Ewert R, Gläser S, Gottlieb J, Grohé C, Kreuter M, Kroegel C, Markart P, Neurohr c, Pfeifer M, Prasse A, Schönfeld N, Schreiber J, Sitter H, Theegarten D, Theile A, Wilke A, Wirtz H, Witt C, Worth H, Zabel P, Müller-Quernheim J, Costabel U (2013): S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose. German Guideline for Diagnosis and Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Pneumologie; 67: 81-111.

BfArM (2013): Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte - Informationsbrief zu NULOJIX® (Belatacept): Vermehrtes Auftreten von akuten Transplantat-Abstoßungsreaktionen. http://www.bfarm.de/SiteGlobals/Forms/Suche/Servicefunktionsuche_Formular.html?nn=3494892&resourceId=3496612&input_=3494892&pageLocale=de&templateQueryString=belatacept&submit.x=-1290&submit.y=-110. Letzter Zugriff: 12.12.13.

Biogen Idec (2013): Fachinformation Fampyra® 10 mg Retardtabletten. Stand: 5/2013.

Biomarkers Definitions Working Group (2001): Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther; 69 (3): 89-95.

Boehringer Ingelheim & Lilly (2011): Trajenta® steht Patienten in Deutschland vorerst nicht zur Verfügung. http://www.boehringer-ingelheim.de/presse/archiv_pressemitteilungen/press_releases_2011/02_september_2011trajenta.html. Stand der Information: 02.09.2011. Letzter Zugriff: 28.01.2014.

Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, Gouni R, Johnsen S, Coppini DV, Kerr D (2012): Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. Diabetes Care; 35: 2451-2458.

Bristol-Myers Squibb & Pfizer (2013a): Fachinformation Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten. Stand: 9/2013.

Bristol-Myers Squibb & Pfizer (2013b): Fachinformation Eliquis® 5 mg Filmtabletten. Stand: 9/2013.

Bristol-Myers Squibb (2011): Yervoy® Ipilimumab – Basisinformationen für Partner im Gesundheitswesen. Stand: 12/2011.

Bristol-Myers Squibb (2013): Fachinformation Yervoy® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 10/2013.

Bristol-Myers Squibb (2013c): Fachinformation NULOJIX® 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2013.

Britten CM, Singh-Jasuja H, Flamion B, Hoos A, Huber C, Kallen KJ, Khleif SN, Kreiter S, Nielsen M, Rammensee HG, Sahin U, Hinz T, Kalinke U (2013): The regulatory landscape for actively personalized cancer immunotherapies. Nat Biotechnol; 31 (10): 880-2.

Brodie MJ, Lerche H, Gil-Nagel A, Elger C, Hall S, Shin P, Nohria V, Mansbach H; RESTORE 2 Study Group (2010): Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. Neurology; 75 (20): 1817-24.

Browman G, Hébert PC, Coutts J, Stanbrook MB, Flegel K, MacDonald NE (2011): Personalized medicine: a windfall for science, but what about patients? CMAJ; 183 (18): E1277.

BSSH (2013): The British Society for Surgery of the Hand – BSSH Evidence for Surgical Treatment I: Dupuyrtren's Disease. http://www.bssh.ac.uk/education/guidelines/dd_guidelines.pdf. Letzter Zugriff: 30.12.2013.

Bucher HC (2007): Kritische Bewertung von Studien zu diagnostischen Tests. In: Kunz R, Ollenschläer G, Raspe H, Jonitz G, Donner-Banzhoff N (Hrsg.) (2007): Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. S. 121-132. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.

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.

Calcagno F, Nguyen T, Dobi E, Villanueva C, Curtit E, Kim S, Montcuquet P, Kleinclauss F, Pivot X, Thiery-Vuillemin A (2013): Safety and efficacy of cabazitaxel in the docetaxel-treated patients with hormone-refractory prostate cancer. Clin Med Insights Oncol; 7: 1-12.

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.

Chong MA, Hester J (2007): Diabetic painful neuropathy. Current and future treatment options. Drugs; 67 (4): 569-585.

Cobo M, Isla D, Massuti B, Montes A, Sanchez JM, Provencio M, Viñolas N, Paz-Ares L, Lopez-Vivanco G, Muñoz MA, Felip E, Alberola V, Camps C, Domine M, Sanchez JJ, Sanchez-Ronco M, Danenberg K, Taron M, Gandara D, Rosell R (2007): Customizing cisplatin based on quantitative excision repair cross-complementing 1 mRNA expression: a phase III trial in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 25 (19): 2747-54.

Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L; TRANSFORMS Study Group (2010): Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med; 362 (5): 402-15.

Collin C, Davies P, Mutiboko I, Ratcliffe S (2007): Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. Eur J Neurol; 14: 290-296.

Collin C, Ehler E, Waberzinek G, Alsindi Z, Davies P, Powell K, Notcutt W, O'Leary C, Ratcliffe S, Nováková I, Zapletalova O, Piková J, Ambler Z (2010): A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. Neurol Res; 32 (5): 451-9.

Conolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G,Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A,Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanas-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S; AVERROES Steering Committee and Investigators (2011): Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med; 364 (9): 806-17.

Corander J, Aittokallio T, Ripatti S, Kaski S (2012): The rocky road to personalized medicine: computational and statistical challenges. Personalized Medicine; 9 (2): 109-114.

Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, Chollet P, Manikas A, Diéras V, Delozier T, Vladimirov V, Cardoso F, Koh H, Bougnoux P,Dutcus CE, Seegobin S, Mir D, Meneses N, Wanders J, Twelves C; EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389) investigators (2011): Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomized study. Lancet; 377 (9769): 914-23.

DDG (2013): Deutsche Dupuytren-Gesellschaft – Die Dupuytren-Krankheit (Dupuytrensche Kontraktur, Morbus Dupuytren). http://www.dupuytren-online.de/morbus_dupuytren.html. Letzter Zugriff. 30.12.2013.

de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW,Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y,Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI;

COU-AA-301 Investigators (2011): Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med; 364 (21): 1995-2005.

de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO, for the TROPIC Investigators (2010): Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet; 376: 1147-54.

de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, Tabernero J, Clarke S, Moore MJ, Cunningham D, Cartwright TH, Hecht JR, Rivera F, Im SA, Bodoky G, Salazar R, Maindrault-Goebel F, Shacham-Shmueli E, Bajetta E, Makrutzki M, Shang A, André T, Hoff PM (2012): Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol; 13 (12): 1225-33.

Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA (2011): Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab; 13 (3): 258-67.

Del Prato S, Taskinen MR, Owens DR, von Eynatten M, Emser A, Gong Y, Chiavetta S, Patel S, Woerle HJ. (2013): Efficacy and safety of linagliptin in subjects with type 2 diabetes mellitus and poor glycemic control: pooled analysis of data from three placebo-controlled phase III trials. J Diabetes Complications; 27 (3): 274-9.

Deutscher Bundestag (2013): Deutschlands Zukunft gestalten. Koalitionsvertrag zwischen CDU, CSU und SPD. 18. Legislaturperiode. Berlin. http://www.bundestag.de/dokumente/textarchiv/2013/48077057_kw48_koalitionsvertrag/index.jsp /. Letzter Zugriff am 24.02.2014.

Deutscher Ethikrat (2012): Tagungsdokumentation: Personalisierte Medizin – Der Patient als Nutznießer oder Opfer? S. 59-70. Berlin: Deutscher Ethikrat.

DGKJP (2006): Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie. Derzeit in Überarbeitung. Stand: 2006. Gültigkeit bis 2011.

DGN (2012): Deutsche Gesellschaft für Neurologie & Kompetenznetz Multiple Sklerose – DGN/KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. Online-Version, Stand: 09.08.2012. Letzter Zugriff: 15.01.2014.

DGN (2012a): Deutsche Gesellschaft für Neurologie – Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. Stand: 9/2012.

DGRh (2013): Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. – Belimumab. http://dgrh.de/tebelimumab.html. Letzter Zugriff: 13.12.2013.

DGU (2011): Deutsche Gesellschaft für Urologie – Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 2.0. 1. Aktualisierung 2011. Kurzversion.

Dicheva S (2011): Antibabypille. In: Glaeske G, Schicktanz C (Hrsg.) (2011): BARMER GEK Arzneimittelreport. S. 89 – 112. Sankt Augustin: Asgard.

Dingermann T (2012): Der Wert von Biomarkern. Pharmazeutische Zeitung; 157: 26-33.

DKG & DGGG (2012): Deutsche Krebsgesellschaft & Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe – Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0. Aktualisierung Juli 2012.

DKG (2013): Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. – Malignes Melanom. S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“. Stand: 2/2013.

DMSG (2011): Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. – Hoffnung auf Verbesserung der Gehfähigkeit bei Multipler Sklerose: bedingte Marktzulassung für Fampridin in der Europäischen Union. Stand: 26.07.2011.

http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/index.php?w3pid=news&kategorie=therapien&anr=2430. Letzter Zugriff: 14.01.2014.

DPhG (2005). „Kriterien für die Beurteilung von Arzneimittelinnovationen“ – Positionspapier der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft unter Mitarbeit der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik http://dphg.de/includes/upload/DPhG-Positionspapier.pdf. Letzter Zugriff: 14.01.2014.

Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vinceti F, Garcia VD, Campistol J, Rial Mdel C, Florman S, Block A, Di Russo G, Xing J, Gag P, Grinyó J (2010): A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). Am J Transplant; 10: 547-557.

ECC (2013): European Cancer Congress – Patients with advanced melanoma, who have been treated with the monoclonal antibody, ipilimumab, can survive for up to ten years, according to the largest analysis of overall survival. http://www.esmo.org/Conferences/European-Cancer-Congress-2013/News/ECC-2013-Press-Release-Longest-Follow-Up-of-Largest-Number-of-Melanoma-Patients-Treated-with-Ipilimumab-Shows-Some-Survive-up-to-Ten-Years. Letzter Zugriff: 28.01.2014.

Efron D, Jarman F, Barker M (1997): Methylphenidate versus dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: A double-blind, crossover trial. Pediatrics; (6): E6.

Eisai (2012): Informationsbrief: Direkte Mitteilung an Ärzte und medizinisches Fachpersonal bezüglich der Gefahr von Dosierungsfehlern bei Halaven® (Eribulin). Stand: 2/2012.

Eisai (2013): Fachinformation Halaven® 0,44 mg/ml Injektionslösung. Stand: 4/2013.

EMA (2010): Recommendation on elements required to support the medical plausibility and the assumption of significant benefit for an orphan designation. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/07/WC500095341.pdf. Letzter Zugriff: 27.01.2014.

EMA (2012): Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Gültig ab 01.07.2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf Letzter Zugriff: 27.01.2014.

EMA (2013): European Medicines Agency – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels NULOJIX®. Stand: 21.07.2013. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002098/ WC500108355.pdf. Letzter Zugriff: 10.12.2013.

EMA (2013a): European Medicines Agency – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Victrelis®. Stand: 19.12.2013. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/ WC500109786.pdf. Letzter Zugriff: 28.12.2013.

EMA (2013b): European Medicines Agency – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Xiapex®. Stand: 19.12.2013. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002048/ WC500103373.pdf. Letzter Zugriff: 30.12.2013.

EMA (2013c): European Medicines Agency recommends restricting Trobalt to last-line therapy in partial epilepsy – Benefit-risk balance remains positive for patients who cannot use alternatives; restricted use is recommended due to risk of retinal pigmentation. Stand: 30.05.2013. http://www.ifap.de/fileadmin/user_upload/AMTS-Nachrichten/20130530_Pressemitteilung_EMA_Trobalt.pdf. Letzter Zugriff: 03.02.2014.

EMA (2013z): European Medicines Agency – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Trajenta®. Stand: 21.07.2013. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf. Letzter Zugriff: 28.01.2014.

ESC (2012): Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herzkreislaufforschung e.V. und European Society of Cardiology: ESC Pocket Guidelines – Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern. Update 2012.

Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsky P, Fitzal F, Singer CF, Dietze O, Greil R, Jelen A, Sevelda P, Freibauer C, Müller V, Jänicke F, Schmidt M, Kölbl H, Rody A, Kaufmann M, Schroth W, Brauch H, Schwab M, Fritz P, Weber KE, Feder IS, Hennig G, Kronenwett R, Gehrmann M, Gnant M; EP Investigators (2011): A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. Clin Cancer Res; 17 (18): 6012-20.

Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS (2010): The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. Pain; 150 (3): 573-581.

Fletcher RW, Fletcher SW (2005): Clinical epidemiology. The essentials. (4th ed.) Baltimore, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Freidlin B, McShane LM, Korn EL (2010): Randomized clinical trials with biomarkers: design issues. J Natl Cancer Inst; 102: 152-160.

French JA, Abou-Khalil BW, Leroy RF, Yacubian EM, Shin P, Hall S, Mansbach H, Nohria V; RESTORE 1/Study 301 Investigators (2011): Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. Neurology; 76 (18): 1555-63.

Fricke U, Beck T (2013): Neue Arzneimittel Band 20: Fakten und Bewertungen. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlags-gesellschaft.

Fricke U, Günther J (2001): Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt. Bonn: WIdO.

Fricke U, Günther J, Zawinell A (2005): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt. Bonn: WIdO.

Fricke U, Schwabe U (2013): Neue Arzneimittel 2012. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungsreport 2013. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. S. 47-120.

Frueh FW, Amur S, Mummaneni P, Epstein RS, Aubert RE, DeLuca TM, Verbrugge RR, Burckart GJ, Lesko LJ (2008): Pharmacogenomic biomarker information in drug labels approved by the United States food and drug administration: prevalence of related drug use. Pharmacotherapy; 28 (8): 992-8.

Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, Sanchez-Guerrero J, Schwarting A, Merrill JT, Chatham WW, Stohl W, Ginzler EM, Hough DR, Zhong ZJ, Freimuth W, van Vollenhoven RF; BLISS-76 Study Group (2011): A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum; 63 (12): 3918-30.

G-BA (2011): Gemeinsamer Bundesausschuss:Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a Absatz 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1730/2011-08-18_35a_HMG-CoA-Reduktasehemmer_TrG.pdf. Letzter Zugriff: 01.03.2013.

G-BA (2011a): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ticagrelor. Beschlussfassung: 15.12.2011.

G-BA (2012a): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abirateronacetat. Beschluss-fassung: 29.03.2012.

G-BA (2012b): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apixaban. Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse nach Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen. Beschlussfassung: 07.06.2012.

G-BA (2012c): Gemeinsame Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Belatacept. Nierentransplantation. Beschlussfassung: 05.07.2012.

G-BA (2012d): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Belimumab. Systemischer Lupus erythematodes. Beschlussfassung 02.08.2012.

G-BA (2012e): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Boceprevir. Beschlussfassung: 01.03.2012.

G-BA (2012f): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mikrobielle Collagenase aus Clostridium histolyticum. Beschlussfassung: 19.04.2012.

G-BA (2012g): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eribulin. Beschlussfassung: 19.04.2012.

G-BA (2012h): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fampridin. Beschlussfassung: 02.08.2012.

G-BA (2012i): Gemeinsame Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fingolimod. Beschlussfassung: 29.03.2012.

G-BA (2012j): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ipilimumab. Beschlussfassung: 02.08.2012.

G-BA (2012k): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Linagliptin. Beschlussfassung: 29.03.2012.

G-BA (2012l): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Extrakt aus Cannabis Sativa (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol). Beschlussfassung: 21.06.2012.

G-BA (2012m): Gemeinsamer Bundesausschuss - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pirfenidon. Beschlussfassung: 15.03.2012.

G-BA (2012n): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Retigabin. Beschlussfassung: 03.05.2012.

G-BA (2012o): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tafamidis Meglumin. Beschlussfassung: 07.06.2012.

G-BA (2012p): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Telaprevir. Beschlussfassung: 29.03.2012.

G-BA (2012q): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vemurafenib. Beschlussfassung 06.09.2012.

G-BA (2012r): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren Beauftragung IQWiG: Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 durch ELISA-Test in Tumorgewebeextrakten zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie beim primären Mammakarzinom, welches einem intermediären Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation zugeordnet wird. Beschlussdatum: 20.12.2012. http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1631/ Letzter Zugriff: 06.03.2013

G-BA (2012z): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabazitaxel. Beschlussfassung : 29.03.2012.

G-BA (2013): Gemeinsamer Bundesausschuss – Erneutes Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Linagliptin. Beschlussfassung: 21.02.2013.

G-BA (2013a): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abirateronacetat. Neues Anwendungsgebiet. Beschlussfassung: 04.07.2013.

G-BA (2013b): Gemeinsame Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apixaban. Prophylaxe von Schlaganfällen. Beschlussfassung: 20.06.2013.

Georgoulias V, Bozionelou V, Agelaki S, Perraki M, Apostolaki S, Kallergi G, Kalbakis K, Xyrafas A, Mavroudis D (2012): Trastuzumab decreases the incidence of clinical relapses in patients with early breast cancer presenting chemotherapy-resistant CK-19mRNA-positive circulating tumor cells: results of a randomized phase II study. Ann Oncol; 23 (7): 1744-50.

Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, Martinez P, Matthews N, Stewart A, Tarpey P, Varela I, Phillimore B, Begum S, McDonald NQ, Butler A, Jones D, Raine K, Latimer C, Santos CR, Nohadani M, Eklund AC, Spencer-Dene B, Clark G, Pickering L, Stamp G, Gore M, Szallasi Z, Downward J, Futreal PA, Swanton C (2012): Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. N Engl J Med; 366 (10): 883-92.

gesundheitsinformation.de (2012): Systemischer Lupus erythematodes: Welche Vor- und Nachteile hat Belimumab (Benlysta®)? Stand: 10/2012. http://www.gesundheitsinformation.de/systemischer-lupus-erythematodes-welche-vor-oder-nachteile-hat.924.de.html. Letzter Zugriff: 18.12.13.

Giltnane JM, Molinaro A, Cheng H, Robinson A, Turbin D, Gelmon K, Huntsman D, Rimm DL (2008): Comparison of quantitative immunofluorescence with conventional methods for HER2/neu testing with respect to response to trastuzumab therapy in metastatic breast cancer. Arch Pathol Lab Med; 132 (10): 1635-47.

Glaeske G (2012): Das Dilemma zwischen Wirksamkeit nach AMG und patientenorientiertem Nutzen. Dtsch Ärzteblatt; 109 (7): 115-116.

Glaeske G, Höffken K, Ludwig WD, Schrappe M, Weißbach L, Wille E (2010): Sicherstellung einer effizienten Arzneimittelversorgung in der Onkologie. http://www.bmg.bund.de/fileadmin/redaktion/pdf_allgemein/Gutachten_Sicherstellung_einer_effizienten_Arzneimittelversorgung_in_der_Onkologie.pdf. Letzter Zugriff: 09.01.2013.

Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E (2013): Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of subgroups. Thrombosis; E-Pub 2013, Dec 22: 640723.

Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E (2012): Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. BMJ; 344: e3675.

Gonzalez D, Fearfield L, Nathan P, Tanière P, Wallace A, Brown E, Harwood C, Marsden J, Whittaker S (2013): BRAF mutation testing algorithm for vemurafenib treatment in melanoma: recommendations from an expert panel. Br J Dermatol; 168 (4): 700-7.

Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, Schapiro RT, Cohen R, Marinucci LN, Blight AR; MSF204 Investigators (2010): A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. Ann Neurol; 68 (4): 494-502.

Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, Marinucci LN, Blight AR; Fampridine MS-F203 Investigators (2009): Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet; 373 (9665): 732-8.

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA,Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators (2011): Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med; 365 (11): 981-92.

GSK (2011): GlaxoSmithKline – Fachinformation Trobalt® Filmtabletten. Stand: 3/2011.

GSK (2012): GlaxoSmithKline – Wichtige Informationen für Fachkreise zum Zusammenhang von Benlysta® (Belimumab) mit Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen. Stand: 3/2012.

GSK (2013a): GlaxoSmithKline – Fachinformation Benlysta® 120 mg/400 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 7/2013.

GSK (2013b): GlaxoSmithKline – Rote Hand-Brief: Arzerra® (Ofatumumab): Hepatitis-B-Virus (HBV)-Screening vor Behandlungsbeginn. Stand: 12/2013.

GSK (2013c): GlaxoSmithKline – Rote Hand-Brief: Einschränkungen für die Anwendung von Trobalt® (Retigabin) – Behandlung kann zu Pigmentveränderungen von Augengeweben, einschließlich der Retina, und der Haut, Lippen und/oder der Nägel führen. Stand: 24.06.2013.

Häussler B, Höer A, Hempel E (2013): Arzneimittel-Atlas 2012. Der Arzneimittelverbrauch in der GKV. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

Hayes DF (2011): Steady progress against HER2-positive breast cancer. N Engl J Med; 6, 365 (14): 1336-8.

Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F, European Association of Urology (EAU) (2011): EAU guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU.

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.

Holmes MV, Perel P, Shah T, Hingorani AD, Casas JP (2011): CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. JAMA; 306 (24): 2704-14.

Holtzman NA (2003): Clinical Utility of Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. In: Rothstein MA (Hrsg.) (2003): Pharmacogenomics: Social, Ethical, and Clinical Dimensions. Hoboken: Wiley: S. 163-186.

Hurst L, Badalamente MA, Hentz VR, Hotchkiss RN, Kaplan FTD, Meals RA, Smith TM, Rodzvilla J, for the CORD I Study Group (2009): Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum for Dupuytren's Contracture. N Engl J Med; 361 (10): 968-79.

Hüsing B, Hartig J, Bührlen B, Reiß T, Gaisser S (2008): Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem. Berlin: Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag. http://www.tab-beim-bundestag.de/de/pdf/ publikationen/berichte /TAB-Arbeitsbericht-ab126.pdf. Letzter Zugriff: 19.02.2014.

IMS Health (2013): Der pharmazeutische Markt (DPM) 2012.

InterMune (2013): Fachinformation Esbriet® 267 mg Hartkapseln. Stand der Information: April 2013.

IQWiG (2011): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Ezetimib bei Hypercholesterinämie – Abschlussbericht A10-02. Internet: www.iqwig.de/download/A10-02_Abschlussbericht_Ezetimib_bei_ Hypercholesterinaemie.pdf. Letzter Zugriff: 19.02.2014.

Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S; ADVANCE Study Team (2011): Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med; 364 (25): 2405-16.

Janssen (2013): Fachinformation Incivo® 375 mg Filmtabletten. Stand: 5/2013.

Janssen (2013a): Rote Hand-Brief: Vorgehensweise bei Auftreten schwerer Hautreaktionen in Verbindung mit eine INVICO®-Therapie (Telaprevir). Stand: 08.04.2013.

Janssen-Cilag (2013b) Fachinformation ZYTIGA® 250 mg Tabletten. Stand: 1/2013.

Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group (2010): A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med; 362 (5): 387-401.

Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E; ENHANCE Investigators (2008): Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med; 358 (14): 1431-43.

Kavousi M, Leening MJ, Witteman JC (2012): Markers for prediction of cardiovascular disease risk. JAMA; 308 (24): 2561.

Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J (2011): Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. JAMA; 305 (22): 2320-6.

Khanderia U, Regal RE, Rubenfire M, Boyden T (2011): The ezetimibe controversy: implications for clinical practice. Ther Adv Cardiovasc Dis 5 (4): 199-208.

King S, Griffin S, Hodges Z, Weatherly H, Asseburg C, Richardson G, Golder S, Taylor E, Drummond M, Riemsma R (2006): A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. Health Technol Assess; (23): iii-iv, xiii-146.

Kollek R, Feuerstein G, Schmedders M, van Aken J (2004): Pharmakogenetik: Implikationen für Patienten und Gesundheitswesen. Anspruch und Wirklichkeit der 'individualisierten Medizin'. Baden-Baden: Nomos.

Lange C, von der Lippe E. (2011): Organspendebereitschaft in der Bevölkerung. In: Robert Koch-Institut – Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes – Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2009". Berlin: RKI.

Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM, ADVANCE-3 Investigators (2010a): Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Replacement. N Engl J Med; 363: 2487-98.

Lassen MR, Raskob EG, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick Ph, ADVANCE-2 investigators (2010): Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomized double-blind trial. Lancet (375): 807-15.

Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ (2009): Apixaban or Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Knee Replacement. N Engl J Med; 361: 594-604.

Longo DL (2012): Tumor heterogeneity and personalized medicine. N Engl J Med; 366 (10): 956-7.

Löwenstein O, Leyendecker P, Hopp M, Schutter U, Rogers PD, Uhl R, Bond S, Kremers W, Nichols T, Krain B, Reimer K (2009): Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. Expert Opin Pharmacother;10 (4): 531-43.

Ludwig WD (2012a): Möglichkeiten und Grenzen der stratifizierenden Medizin am Beispiel von prädiktiven Biomarkern und „zielgerichteten" medikamentösen Therapien in der Onkologie. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes; 106 (1): 11-22.

Ludwig WD (2012b): Diagnose- und Therapieoptionen in der Onkologie: kritische Analyse und Ausblick. Frankfurter Forum 34-45. http://tinyurl.com/kmmdae3. Letzter Zugriff: 03.02.2014.

Majewski IJ, Bernards R (2011): Taming the dragon: genomic biomarkers to individualize the tratment of cancer. Nat Med; 17: 297-303.

Maliepaard M, Nofziger C, Papaluca M, Zineh I, Uyama Y, Prasad K, Grimstein C, Pacanowski M, Ehmann F, Dossena S, Paulmichl M (2013): Pharmacogenetics in the evaluation of new drugs: a multiregional regulatory perspective. Nat Rev Drug Discov; 12 (2): 103-15.

Mandrekar SJ, Sargent DJ (2009): Clinical trial designs for predictive biomarker validation: theoretical considerations and practical challenges. J Clin Oncol; 27 (24): 4027-34.

Marczewski MM, Postula, M, Kosior D (2010): Novel antiplatelet agents in the prevention of cardiovascular complications – focus on ticagrelor. Vasc Health Risk Manag; (6): 419-29.

Marriott JJ, O'Connor PW (2010): Lessons learned from long-term multiple sclerosis treatment trials. Mult Scler 16 (9): 1028-30.

Matsui S (2013): Genomic biomarkers for personalized medicine: development and validation in clinical studies. Comput Math Methods Med; 2013:865980.

Mäurer M, Dachsel R, Domke S, Ries S, Reifschneider G, Friedrich A, Knorn P, Landefeld H, Niemczyk G, Schicklmaier P, Wernsdorfer C, Windhagen S, Albrecht H, Schwab S (2011): Health care situation of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy: a retrospective survey of more than 9000 German patients with MS. Eur J Neurol; 18 (8): 1036-45.

Medice (2012): Fachinformation Attentin® 5 mg Tablette. Stand: 8/2012.

Medscape Pharmacists (2013): FDA Declines Approval for Alemtuzumab (Lemtrada) in MS. http://www.medscape.com/viewarticle/818420. Letzter Zugriff: 10.02.2014.

Merckle Recordati (2011): Fachinformation Livazo®, Stand 2/2011. http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep. Letzter Zugriff: 01.03.2013.

Merker M, Dinges G, Koch T, Kranke P, Morin AM (2012): Unerwünschte Nebenwirkungen von Tapentadol im Vergleich zu Oxycodon. Eine Metaanalyse randomisierter kontrollierter Vergleichsstudien. Schmerz; 26 (1): 16-26.

Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, Packman J, Tripp T, Grogan DR (2013): Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. J Cardiovasc Transl Res; 6 (6): 1011-20.

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.

MSD (2013): Fachinformation Victrelis® 200 mg Hartkapseln. Stand: 9/2013.

Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M (2008): Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 9., vollständig neu bearbeitete und erweitere Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, Li EK, Thomas M, Kim HY, León MG, Tanasescu C, Nasonov E, Lan JL, Pineda L, Zhong ZJ, Freimuth W, Petri MA; BLISS-52 Study Group (2011): Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet; 377 (9767): 721-31.

NICE (2013): National Institute for Health and Care Excellence - TA275 Stroke and systemic embolism (prevention, non-valvular atrial fibrillation) – apixaban: information for the public. http://guidance.nice.org.uk/TA275/PublicInfo/pdf/English. Letzter Zugriff: 17.12.2013.

Niemi M, Kivistö KT, Diczfalusy U, Bodin K, Bertilsson L, Fromm MF, Eichelbaum M (2006): Effect of SLCO1B1 polymorphism on induction of CYP3A4 by rifampicin. Pharmacogenet Genomics; 16 (8): 565-8.

Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, King TE Jr, Lancaster L, Sahn SA, Szwarcberg J, Valeyre D, du Bois RM; CAPACITY Study Group (2011): Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet; 377 (9779): 1760-9.

Notcutt W, Langford R, Davies P, Ratcliffe S, Potts R (2012): A placebo-controlled,parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex®(nabiximols). Mult Scler; 18 (2): 219-28.

Novartis (2012a): Rote-Hand-Brief zu Gilenya® (Fingolimod): Strengere kardiovaskuläre Überwachung zu Beginn der Therapie mit Gilenya® (Fingolimod) bei Patienten mit schubförmiger remittierend verlaufender Multipler Sklerose. Stand: 27.01.2012.

Novartis (2012b): Rote-Hand-Brief zu Gilenya® (Fingolimod): Aktualisierung der kardiovaskulären Überwachung zu Beginn der Therapie mit Gilenya® (Fingolimod) bei Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose. Stand: 30.04.2012.

Novartis (2012c): Rote-Hand-Brief zu Gilenya® (Fingolimod): Überarbeitete Empfehlung, wann die Überwachung analog zur Erstgabe von Gilenya (Fingolimod) wiederholt werden sollte. Stand: 08.01.2013.

Novartis (2012d): Rote-Hand-Brief zu Gilenya® (Fingolimod): Hämophagozytisches Syndrom (HPS) bei Patienten unter Fingolimod--Therapie (Gilenya). Stand: 15.11.2013.

Novartis (2013): Fachinformation Gilenya®. Stand: 11/2013.

Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, Gasperini C, Pozzilli C, Cefaro L, Comi G, Rossi P, Ambler Z, Stelmasiak Z, Erdmann A, Montalban X, Klimek A, Davies P; Sativex Spasticity Study Group (2011): A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. Eur J Neurol; 18 (9): 1122-31.

NVL (2012): Nationale VersorgungsLeitlinie KHK. Stand: 2.2.2013. http://www.khk.versorgungsleitlinien.de/. Letzter Zugriff: 21.03.2013.

NVL (2013): Nationale VersorgungsLeitlinie – Therapie des Typ-2-Diabetes. Langfassung. 1. Auflage, Version 2. Stand: 9/2013.

Ocaña A, Amir E, Vera F, Eisenhauer EA, Tannock IF (2011): Addition of bevacizumab to chemotherapy for treatment of solid tumors: similar results but different conclusions. J Clin Oncol; 29 (3): 254-6.

Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V (2009): Comparison of pitavastatin with simvastatin in primary hypercholesterolaemia or combined dyslipidaemia. Curr Med Res Opin; 25 (11): 2755-64.

Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ (2011): Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. Diabet Med; 28 (11): 1352-61.

Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE Jr, Martino S, Mamounas EP, Kaufman PA, Wolmark N (2011): Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. J Clin Oncol; 29 (25): 3366-73.

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.

Pfizer (2013): Fachinformation Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln. Stand: 8/2013.

Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP; SPRINT-2 Investigators (2011): Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med; 364 (13): 1195-206.

Porter RJ, Partiot A, Sachdeo R, Nohria V, Alves WM; 205 Study Group (2007): Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures. Neurology; 68 (15): 1197-204.

Prescrire International (2013): New drugs and indications in 2012 - Sluggish progress, timid measures to protect patients. Prescrire International; 22 (137): 105-107.

Province MA, Goetz MP, Brauch H, Flockhart DA, Hebert JM, Whaley R, Suman VJ, Schroth W, Winter S, Zembutsu H, Mushiroda T, Newman WG, Lee MT, Ambrosone CB, Beckmann MW, Choi JY, Dieudonné AS, Fasching PA, Ferraldeschi R, Gong L, Haschke-Becher E, Howell A, Jordan LB, Hamann U, Kiyotani K, Krippl P, Lambrechts D, Latif A, Langsenlehner U, Lorizio W, Neven P, Nguyen AT, Park BW, Purdie CA, Quinlan P, Renner W, Schmidt M, Schwab M, Shin JG, Stingl JC, Wegman P, Wingren S, Wu AH, Ziv E, Zirpoli G, Thompson AM, Jordan VC, Nakamura Y, Altman RB, Ames MM, Weinshilboum RM, Eichelbaum M, Ingle JN, Klein TE (2014): CYP2D6 Genotype and Adjuvant Tamoxifen: Meta-Analysis of Heterogeneous Study Populations. Clin Pharmacol Ther; 95 (2): 216-27.

Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, Milanov I (2006): The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. Eur J Neurol; 13 (7): 700-22.

PZ (2011): Pharmazeutische Zeitung online: Neu auf dem Markt: Cabazitaxel und Fingolimod. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=37777. Letzter Zugriff: 29.12.2013.

Raspe H (2012): Personalisierte Medizin – Ende der Solidarität. In: Deutscher Ethikrat (Hrsg.) (2012): Tagungsdokumentation: Personalisierte Medizin – Der Patient als Nutznießer oder Opfer? S. 59-70. Berlin: Deutscher Ethikrat.

Razum O, Breckenkamp J, Brzoska P (2011): Epidemiologie für Dummies. 2. Auflage. Weinheim: Wiley-VCH Verlag.

Regan MM, Leyland-Jones B, Bouzyk M, Pagani O, Tang W, Kammler R, Dell'orto P, Biasi MO, Thürlimann B, Lyng MB, Ditzel HJ, Neven P, Debled M, Maibach R, Price KN, Gelber RD, Coates AS, Goldhirsch A, Rae JM, Viale G; Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group (2012): CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the breast international group 1-98 trial. J Natl Cancer Inst; 104 (6): 441-51.

Rhön Klinikum (2013): Dupuytrensche Kontraktur. http://www.rhoen-klinikum-ag.com/rka/cms/kfh_2/deu/download/Dupuytren.pdf. Letzter Zugriff: 30.12.2013.

Richter A, Grieu F, Carrello A, Amanuel B, Namdarian K, Rynska A, Lucas A, Michael V, Bell A, Fox SB, Hewitt CA, Do H, McArthur GA, Wong SQ, Dobrovic A, Iacopetta B (2013): A multisite blinded study for the detection of BRAF mutations in formalin-fixed, paraffin-embedded malignant melanoma. Sci Rep; 3: 1659.

RKI & BZgA (2008): Robert Koch-Institut (Hrsg.), Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (Hrsg) – Erkennen – Bewerten – Handeln: Zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Berlin: RKI.

RKI & GEKID (2012):Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (2012): Krebs in Deutschland – Prostata. Stand 12.07.2012. http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/kid_2012_c61.pdf;jsessionid=EFD8AAB3B9514C4451BC5E63CC10AEB6.2_cid381?__blob=publicationFile. Letzter Zugriff: 18.11.2013.

RKI & GEKID (2013): Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. – Krebs in Deutschland 2009/2010. Berlin: Robert Koch-Institut.

RKI (2009): Robert Koch-Institut: Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 44– Venenerkrankungen der Beine. Berlin: RKI.

RKI (2012): Robert Koch-Institut – Hepatitis C: RKI-Ratgeber für Ärzte. Stand: 1/2012. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html. Letzter Zugriff: 28.12.2013.

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 (2011): Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med; 364 (26): 2517-26.

Roche (2013): Fachinformation Zelboraf® 240 mg Filmtabletten. Stand: 12/2013.

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.

Röcken C, Ernst J, Hund E, Michels H, Perz J, Saeger W, Sezer O, Spuler S, Willig F, Schmidt H H-J (2006): Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der extrazerebralen Amyloidosen. Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e.V. Dtsch Med Wochenschr; 131: 45-66.

Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N (2005): Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med; 353(16):1673-84.

Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttmann H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efstathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators (2013): Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med; 368 (2): 138-48.

SAMW (2012): Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften - Potenzial und Grenzen von „Individualisierter Medizin“ - Positionspapier der SAMW. Basel: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften.

Sanofi-Aventis (2011a): Rote-Hand-Brief Multaq® (Dronedaron) - Informationen über schwere Leberschädigungen, die mit der Anwendung von Multaq® (Dronedaron) in Verbindung gebracht werden. Stand: 21.01.2011

Sanofi-Aventis (2011b): Rote-Hand-Brief Multaq® (Dronedaron) - Informationen zu MULTAQ (Dronedaron) in Folge vorläufiger Studienergebnisse, die auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hinweisen. Stand: 7/2011

Sanofi-Aventis (2011c): Rote-Hand-Brief Multaq® (Dronedaron) - Information über eine Einschränkung der Anwendung von Multaq® (Dronedaron). Stand: 9/2011

Sanofi-Aventis (2013): Fachinformation Jevtana® 60 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 5/2013.

Sanofi-Aventis (2013a): Informationsbrief zu Jevtana® (Cabazitaxel): Potentielles Risiko einer Fehldosierung nach der Zubereitung von Jevtana®.

Sanofi-Aventis (2013b): Rote Hand-Brief. Ruhen der Zulassung aller Tetrazepam-haltigen Arzneimittel (z.B. Musaril® Filmtabletten) zum 01.08.2013. Stand: 6/2013.

Sarrazin C, Berg T, Cornberg M, Dollinger M, Ferenci P, Hinrichsen H, Klinker H, Kraus M, Manns M, Mauss S, Peck-Radosavljevic M, Schmidt H, Spengler U, Wedemeyer H, Wirth S, Zeuzem S (2012): Expertenempfehlungen zur Triple-Therapie der HCV-Infektion mit Boceprevir und Telaprevir. Z Gastroenterol; 50: 57-72.

Sarrazin C, Berg T, Ross S, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, Schmidt HHJ, Spengler U, Wirth S, Kessler HH, Peck-Radosavljevic M, Ferenci P, Vogel W, Moradpour D, Heim M, Cornberg M, Protzer U, Manns MP, Fleig WE, Dollinger MM, Zeuzem S (2010): Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion. Z Gastroenterol; 48: 289-351.

Scharl A (2012): Mammakarzinom-Therapie: Der routinemäßige Einsatz von Gentests ist derzeit nicht sinnvoll. Dtsch Arztebl; 109 (42): A-2085-A2086.

Schleidgen S, Klingler C, Bertram T, Rogowski WH, Marckmann G (2013): What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature review. BMC Med Ethics; 14: 55.

Schnabel RB, Wilde PS, Munzel T, Blankenberg S (2012): Vorhofflimmern: Prävalenz und Risikoprofil in der Allgemeinbevölkerung. Dtsch Ärzteblatt; 109 (16): 293-9.

Schönland SO (2006): Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der Amyloidosen. Dtsch Ärzteblatt, 103 (34-35): 2273-45.

Schubert-Zsilavecz M, Ude C (2010): Arzneimittelentwicklung – Tops und Flops der letzten 20 Jahre. Pharmazeutische Zeitung. http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=33263. Letzter Zugriff: 01.04.2013.

Schwabe U & Paffrath D (2011): Arzneiverordnungs-Report 2011. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

Schwabe U & Paffrath D (2012): Arzneiverordnungs-Report 2012. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

Schwabe U & Paffrath D (2013): Arzneiverordnungs-Report 2013. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

Schwan S, Sundstrom A, Stjernberg E et al. (2010): A signal for an abuse liability for pregabalin results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system. Eur J Clin Pharmacol; 66: 947-53.

SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R (2008): SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study. N Engl J Med; 359(8):789-99.

Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Fried MW, Adler M, Reesink HW, Martin M, Sankoh AJ, Adda N, Kauffman RS, George S, Wright CI, Poordad F; ILLUMINATE Study Team (2011): Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. N Engl J Med; 365 (11): 1014-24.

Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, Müller-Lissner S, Löwenstein O, De Andrés J, Troy Ferrarons J, Bosse B, Krain B, Nichols T, Kremers W, Reimer K (2008): Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. Curr Med Res Opin; 24 (12): 3503-12.

Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, Cerri S, Balduzzi S, Walters EH, D'Amico R, Richeldi L (2010): Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. Cochrane Database Syst Rev; (9): CD003134.

Statistisches Bundesamt (2011): Todesursachen 2011. Stand: 2011. https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html. Letzter Zugriff: 01.03.2013.

Statistisches Bundesamt (2012): Todesursachen – Sterbefälle insgesamt 2011 nach den 10 häufigsten Todesursachen der ICD-10. https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html;jsessionid=397557D169506D3F477F489BA02AEB40.cae2. Letzter Zugriff: 27.02.2013.

Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, Emanuelsson H, Finkelstein A, Husted S, Katus H, Kilhamn J, Olofsson S, Storey RF, Weaver WD, Wallentin L; PLATO Study Group (2010): Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. Circulation; 122 (21): 2131-41.

Stiftung Warentest (2008): Handbuch Medikamente. Berlin: Stiftung Warentest.

Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, Desai B, Ecob R, Husted S, Emanuelsson H, Cannon CP, Becker RC, Wallentin L (2010): Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATelet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. J Am Coll Cardiol; 56 (18): 1456-62.

Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Takeuchi M, Raghu G, Kudoh S, Nukiwa T; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan (2010): Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J;35 (4): 821-9.

Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA, Woerle HJ (2011): Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab; 13 (1): 65-74.

Trusheim MR, Burgess B, Hu SX, Long T, Averbuch SD, Flynn AA, Lieftucht A, Mazumder A, Milloy J, Shaw PM, Swank D, Wang J, Berndt ER, Goodsaid F, Palmer MC (2011): Quantifying factors for the success of stratified medicine. Nat Rev Drug Discov; 10 (11): 817-33.

Türk TR, Witzke O, Zeier M (2010): KDIGO-Leitlinien zur Betreuung von Nierentransplantatempfängern. Nephrologe; 5: 94-107.

van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Ji BN, Kleoudis CS, Zhong ZJ, Freimuth W. (2012): Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. Ann Rheum Dis; 71 (8): 1343-9.

vdek (2014): Positionierung der Ersatzkassen zu den Herausforderungen der sogenannten personalisierten Medizin. http://www.vdek.com/content/dam/vdeksite/vdek/globale_dokumente/Positionen/01_2014_02%20VDEK%20Positionsbrosch%C3%BCren%20PM%20DS.pdf. Letzter Zugriff: 10.03.2014.

vfa (2013a): In Deutschland zugelassene Arzneimittel für die personalisierte Medizin. http://www.vfa.de/personalisiert. Letzter Zugriff: 03.12.2013.

vfa (2013b): vfa-Positionspapier "Orphan Drugs". http://www.vfa-bio.de/vb-de/download-manager/_pos-orphandrugs.pdf. Letzter Zugriff: 03.03.2014.

Vinceti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, Massari P, Mondragon-Ramirez GA, Agarwal M, Di Russo G, Lin CS, Garg P, Larsen CP (2010): A phase III study of belatacept-based immunsuppression regimes versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). Am J Transplant; 10: 535-546.

Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA Jr, Kinzler KW (2013): Cancer genome landscapes. Science; 339 (6127): 1546-58.

von Haak T, Meinicke T, Jones R, Weber S, von Eynatten M, Woerle HJ (2012): Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab; 14 (6): 565-74.

von Hutten (2011): Prävalenz und Herkunft renaler Amyloidosen. Dissertation, vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin.

Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, Hopp M, Szombati I, Hermanns K, Ruckes C, Weber S, Grothe B, Fleischer W, Reimer K (2008): Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. J Pain; 9 (12): 1144-54.

Wakelee H, Kernstine K, Vokes E, Schiller J, Baas P, Saijo N, Adjei A, Goss G, Gaspar L, Gandara DR, Choy H, Putnam JB (2008): Cooperative group research efforts in lung cancer 2008. Focus on advanced-stage non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer; 9 (6): 346-51.

Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, Petri MA, Ginzler EM, Chatham WW, McCune WJ, Fernandez V, Chevrier MR, Zhong ZJ, Freimuth WW (2009): A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum; 61 (9): 1168-78.

Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M (2009): Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med, 361 (11): 1045-57.

Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, Thomas L, Hellkamp A, Nepal S, Hylek EM, Al-Khatib SM, Alexander JH, Alings M, Amerena J, Ansell J, Aylward P, Bartunek J ,Commerford P, De Caterina R, Erol C, Harjola VP, Held C, Horowitz JD, Huber K,

Husted S, Keltai M, Lanas F, Lisheng L, McMurray JJ, Oh BH, Rosenqvist M, Ruzyllo W, Steg PG, Vinereanu D, Xavier D, Granger CB; Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators (2013): Efficacy and safety of Apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. Circulation; 127 (22): 2166-76.

WHO (2004): Guidelines for ATC classification and DDD assignment - World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. New York: World Health Organization.

WidO (2014): Wissenschaftliches Institut de AOK – Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD – Angabe für Deutschland im Jahr 2014.

Windeler J (2011): Individualisierte Medizin – Unser (Un)Verständnis. Präsentation für den EBM-Kongress, 24.-26.03.2011, Berlin.

Windeler J, Koch K, Lange S, Ludwig WD (2010): Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz: Zu guter Letzt ist alles selten. Dtsch Arztebl; 107 (42): A-2032.

Windeler J, Lange S (2012): Personalisierte Medizin – Ende der Solidarität. In: Deutscher Ethikrat (Hrsg.) (2012): Tagungsdokumentation: Personalisierte Medizin – Der Patient als Nutznießer oder Opfer? S. 59-70. Berlin: Deutscher Ethikrat.

Windt R (2012): Multiple Sklerose – Was gibt es Neues? In: Glaeske G, Schicktanz C (2012): Barmer GEK Arzneimittelreport 2012. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. Band 14. St. Augustin: Asgard.

Windt R, Boeschen D, Glaeske G (2013): Innovationsreport 2013. Wissenschaftliche Studie zur Versorgung mit innovativen Arzneimitteln – Eine Analyse von Evidenz und Effizienz (Langfassung). ZeS: Bremen.

Windt R, Glaeske G (2012): Versorgung von Multiple-Sklerose-Patienten mit Cannabis-Fertigarzneien. Monitor Versorgungsforschung; 5 (5): 31-36.

Zaccara G, Gangemi P, Perucca P, Specchio L (2011): The adverse event profile of pregabalin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Epilepsia; 52 (4): 826-36.

Abkürzungsverzeichnis

Abs.	Absatz
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
ADT	*Androgen Deprivation Therapy*
AKB	Arzneimittelkursbuch
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ANA	*Anti-Nuclear Antibody*
AP	Angina pectoris
ASS	Acetylsalicylsäure
a-t	arznei-telegramm
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	*Body Mass Index*
BSC	*Best Supportive Care*
BSSH	*The British Society for Surgery of the Hand*
BtMG	Betäubungsmittel-Gesetz
BtMVV	Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung
bzgl.	bezüglich
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CBD	Cannabidiol
CHC	Chronische Hepatitis C
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DDD	Defined Daily Dose – definierte Tagesdosis
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DGfE	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie
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
ESC	*European Society of Cardiology*
FDA	Food and Drug Administation – US-Amerikanische Zulassungsbehörde
FI	Fachinformation
FVC	Forcierte Vitalkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GI	gastrointestinal (Magen-Darm)
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-WSG	GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz
GMG	GKV-Modernisierungsgesetz
HCV	Hepatitis C-Virus
I.E.	Internationale Einheiten
IFN	Interferon
IL-2	Interleukin-2
i.m.	intramuskulär
IPF	Idiopathische pulmonale Fibrose
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i.v.	intravenös
HIS	Heilmittelinformationssystem
HPS	Hämophagozytisches Syndrom
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KG	Krankengymnastik
KHK	Koronare Herzkrankheit
LL	Leitlinie

m^2	Quadratmeter
mg	Milligramm
mHRPC	metastasiertes hormonrefraktäres Prostatakarzinom
ml	Milliliter
MPA	Mycophenolsäure
MS	Multiple Sklerose
µg	Mikrogramm
NICE	*National Institute for Health and Clinical Excellence*
NSAID	*Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs*
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NVAF	nicht-valvuläres Vorhofflimmern
NYHA	New York Heart Association
OTC	*Over The Counter*
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PNF	Propriozeptive neuromuskuläre Faszilitation
pU	Pharmazeutischer Unternhemer
PZ	Pharmazeutische Zeitung
RKI	Robert Koch-Institut
RRMS	*Relapsing Remitting* MS
SGB V	Sozialgesetzbuch 5
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SRI	Serotonin *Reuptake* Inhibitor
STEMI	ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt
SVR	*Sustained Virological Response*
THC	Tetrahydrocannabinol
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TK	Techniker Krankenkasse
TPC	*Treatment of Physician's Choice*
Tsd.	Tausend
u.a.	unter anderem
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung(en)

vs.	versus
VTE	Venöse Thromboembolien
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 26
Abbildung 2: Verordnungsprävalenz der neuen Wirkstoffe in Promille nach Bundesländern (2012) 32
Abbildung 3: Anzahl verordneter Packungen Abirateron je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012) 35
Abbildung 4: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Abirateron nach Alter und Geschlecht (2012) 36
Abbildung 5: Abirateron: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012) 36
Abbildung 6: Anzahl verordneter Packungen Apixaban je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012) 38
Abbildung 7: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Apixaban nach Alter und Geschlecht (2012) 39
Abbildung 8: Apixaban: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012) 39
Abbildung 9: Anzahl verordneter Packungen Belatacept je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012) 41
Abbildung 10: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Belatacept nach Alter und Geschlecht (2012) 42
Abbildung 11: Belatacept: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012) 42
Abbildung 12: Anzahl verordneter Packungen Belimumab je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012) 44
Abbildung 13: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Belimumab nach Alter und Geschlecht (2012) 45
Abbildung 14: Belimumab: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012) 45
Abbildung 15: Anzahl verordneter Packungen Boceprevir je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012) 47
Abbildung 16: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Boceprevir nach Alter und Geschlecht (2012) 48
Abbildung 17: Boceprevir: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012) 48
Abbildung 18: Anzahl verordneter Packungen Cabazitaxel je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012) 50
Abbildung 19: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Cabazitaxel nach Alter und Geschlecht (2012) 51
Abbildung 20: Cabazitaxel: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012) 51
Abbildung 21: Anzahl verordneter Packungen Collagenase je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012) 53
Abbildung 22: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Collagenase nach Alter und Geschlecht (2012) 54
Abbildung 23: Collagenase: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012) 54
Abbildung 24: Anzahl verordneter Packungen Dexamfetamin je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012) 56
Abbildung 25: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Dexamfetamin nach Alter und Geschlecht (2012) 57
Abbildung 26: Dexamfetamin: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012) 57
Abbildung 27: Anzahl verordneter Packungen Eribulin je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012) 59
Abbildung 28: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Eribulin nach Alter und Geschlecht (2012) 60
Abbildung 29: Eribulin: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012) 60
Abbildung 30: Anzahl verordneter Packungen Fampridin je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012) 62
Abbildung 31: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Fampridin nach Alter und Geschlecht (2012) 63
Abbildung 32: Fampridin: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012) 63
Abbildung 33: Anzahl verordneter Packungen Fingolimod je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012) 65
Abbildung 34: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Fingolimod nach Alter und Geschlecht (2012) 66
Abbildung 35: Fingolimod: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012) 66
Abbildung 36: Anzahl verordneter Packungen Ipilimumab je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012) 68
Abbildung 37: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Ipilimumab nach Alter und Geschlecht (2012) 69
Abbildung 38: Ipilimumab: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012) 69
Abbildung 39: Anzahl verordneter Packungen Nabiximols je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012) 72
Abbildung 40: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Nabiximols nach Alter und Geschlecht (2012) 73
Abbildung 41: Nabiximols: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012) 73
Abbildung 42: Anzahl verordneter Packungen Pirfenidon je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012) 75
Abbildung 43: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Pirfenidon nach Alter und Geschlecht (2012) 76
Abbildung 44: Pirfenidon: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012) 76
Abbildung 45: Anzahl verordneter Packungen Retigabin je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012) 79
Abbildung 46: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Retigabin nach Alter und Geschlecht (2012) 80
Abbildung 47: Retigabin: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012) 80
Abbildung 48: Anzahl verordneter Packungen Telaprevir je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012) 83
Abbildung 49: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Telaprevir nach Alter und Geschlecht (2012) 84

Abbildung 50: Telaprevir: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2011-2012) 84
Abbildung 51: Anzahl verordneter Packungen Dronedaron je Monat nach Packungsgrößen (2010-2012) 89
Abbildung 52: Anzahl verordneter Packungen Indacaterol je Monat nach Packungsgrößen (2010-2012) 89
Abbildung 53: Anzahl verordneter Packungen Tapentadol je Monat nach Packungsgrößen (2010-2012) 90
Abbildung 54: Anzahl verordneter Packungen Ticagrelor je Monat nach Packungsgrößen (2011-2012) 90
Abbildung 55: Verordnungsprävalenz der neuen Wirkstoffe ohne Zusatznutzen („rote Ampel“) in Promille nach Bundesländern (2012) 95
Abbildung 56: „Personalisierte“ Medizin: Von „One Drug Fits all“ bis „individualisiert“ 105
Abbildung 57: Werbung für DNA-Labortests 111
Abbildung 58: Anforderungen an die Implementierung stratifizierender medikamentöser Therapiestrategien in die Klinik 121
Abbildung 59: Ideale Biomarker-Stratifizierung (biologisches Modell korrekt) 122
Abbildung 60: Keine Berechtigung für Biomarker-Stratifizierung (biologisches Modell falsch) 123
Abbildung 61: „Biomarker-Strategie“-Studiendesign 125
Abbildung 62: „Enrichment“-Studiendesign 125
Abbildung 63: „Randomize-all“-Studiendesign 125
Abbildung 64: Herausforderungen im Zusammenhang mit dem Einsatz stratifizierender medikamentöser Therapiestrategien in der Onkologie 126
Abbildung 65: Anzahl verordneter Packungen Vemurafenib je Monat (2012) 129
Abbildung 66: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Vemurafenib nach Alter und Geschlecht (2012) 129
Abbildung 67: Vemurafenib: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2012) 130

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bewertungen neuer Arzneimittel (und Arzneimittel mit neuen Indikationen) im Arzneimittel-Bulletin PRESCRIRE von 2003-2012 13
Tabelle 2: Top 30 der umsatzstärksten Arzneimittel im Jahr 2012 (TK) 18
Tabelle 3: Im Report bewertete neue Wirkstoffe des Jahres 2011 und die entsprechenden ATC-Codes 25
Tabelle 4: Übersicht der neuen Arzneimittel (mit neuen Wirkstoffen) des Jahres 2011 und deren bisherige Bewertungen 28
Tabelle 5: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2011 – nach Umsatz im Jahr 2012 (TK und gesamter Apothekenmarkt Deutschlands) 29
Tabelle 6: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2011 – nach Anzahl verordneter Packungen im Jahr 2012 (TK und gesamter Apothekenmarkt Deutschlands) 30
Tabelle 7: Daten zu Anzahl, Alter und Geschlechterverteilung der Versicherten mit mindestens einer Verordnung der neuen Wirkstoffe (Daten aus dem Jahr 2012) 33
Tabelle 8: Umsatzzahlen der Arzneimittel des letzten Innovationsreportes im Jahr 2012 und Änderungen zum Vorjahr (TK-Daten) 87
Tabelle 9: Verordnungszahlen der Arzneimittel des letzten Innovationsreportes im Jahr 2012 und Änderungen zum Vorjahr (TK-Daten) 88
Tabelle 10: Zusammenfassung der Wirkstoffbewertungen (neue Wirkstoffe des Jahres 2011) nach dem im Report genutzten Ampelschema 91
Tabelle 11: Gesamt-Score Innovationsbewertung 94
Tabelle 12: Jahrestherapiekosten von Inegy® gegenüber zweckmäßiger Vergleichstherapie. 99
Tabelle 13: Jahrestherapiekosten von Targin® gegenüber zweckmäßiger Vergleichstherapie. 101
Tabelle 14: Jahrestherapiekosten von Lyrica® gegenüber zweckmäßiger Vergleichstherapie. 103
Tabelle 15: Alle Wirkstoffe mit vorgeschriebenem diagnostischen Test vor der Behandlung 110
Tabelle 16: Pharmakogenetische Tests aus der Apotheke 112
Tabelle 17: Vier-Felder-Tafel bei diagnostischen Tests 115
Tabelle 18: Mögliche Folgen der Testergebnisse für die getesteten Personen 117
Tabelle 19: Zusammenhang zwischen Biomarker-Testergebnis, Therapieeinleitung und Ausmaß des Behandlungseffekts 122
Tabelle 20: Vemurafenib verordnende Facharztgruppen nach Anzahl Verordnungen (Jahr 2012) 128
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten von Abirateronacetat und zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist 137
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten von Abirateronacetat und zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei Männern mit asymptomatischem oder symptomatischem Verlauf, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist. 137
Tabelle 23: Therapiekosten pro Patient pro Operation von Apixaban und zweckmäßiger Vergleichstherapie 142
Tabelle 24: Jahrestherapiekosten von Apixaban und zweckmäßiger Vergleichstherapie 142
Tabelle 25: Jahrestherapiekosten von Belatacept und zweckmäßiger Vergleichstherapie 145
Tabelle 26: Jahrestherapiekosten von Belimumab als *Add-On*-Therapie 148
Tabelle 27: Jahrestherapiekosten von Boceprevir und zweckmäßiger Vergleichstherapie. Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen 152
Tabelle 28: Jahrestherapiekosten von Boceprevir und zweckmäßiger Vergleichstherapie. Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion, die nicht frühzeitig auf eine Therapie ansprechen 153
Tabelle 29: Jahrestherapiekosten von Boceprevir und zweckmäßiger Vergleichstherapie. Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen 154
Tabelle 30: Jahrestherapiekosten von Cabazitaxel und zweckmäßiger Vergleichstherapie 157
Tabelle 31: Jahrestherapiekosten von Dexamfetamin und zweckmäßiger Vergleichstherapie 163
Tabelle 32: Jahrestherapiekosten von Eribulin und zweckmäßiger Vergleichstherapie 166
Tabelle 33: Jahrestherapiekosten von Fampridin und zweckmäßiger Vergleichstherapie 170
Tabelle 34: Jahrestherapiekosten von Fingolimod und zweckmäßiger Vergleichstherapie 173
Tabelle 35: Jahrestherapiekosten von Ipilimumab 176
Tabelle 36: Jahrestherapiekosten von Nabiximols und zweckmäßiger Vergleichstherapie 184

Tabelle 37: Jahrestherapiekosten von Pirfenidon 187
Tabelle 38: Jahrestherapiekosten von Tafamidis 197
Tabelle 39: Jahrestherapiekosten v. Telaprevir u. zweckmäßiger Vergleichstherapie. Therapienaive Patienten mit chron. Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen 201
Tabelle 40: Jahrestherapiekosten von Telaprevir und zweckmäßiger Vergleichstherapie. Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion, die nicht frühzeitig auf eine Therapie ansprechen 202
Tabelle 41: Jahrestherapiekosten von Telaprevir und zweckmäßiger Vergleichstherapie. Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion; KG < 75 kg 203
Tabelle 42: Jahrestherapiekosten von Ticagrelor und zweckmäßiger Vergleichstherapie. Instabile Angina pectoris (IA)/Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) 207
Tabelle 43: Jahrestherapiekosten von Ticagrelor und zweckmäßiger Vergleichstherapie. Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI), medikamentös behandelt 207
Tabelle 44: Jahrestherapiekosten von Ticagrelor und zweckmäßiger Vergleichstherapie. Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI), perkutane Koronarintervention 207
Tabelle 45: Jahrestherapiekosten von Ticagrelor und zweckmäßiger Vergleichstherapie. Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI), aortokoronare Bypass-Operation 207
Tabelle 46: Jahrestherapiekosten von Vemurafenib und zweckmäßiger Vergleichstherapie 210

Projektmitarbeiterinnen und -mitarbeiter

Dr. PH Roland Windt, Apotheker

*1979

Studium der Pharmazie in Hamburg von 2000 bis 2004, dort auch Approbation zum Apotheker Ende 2005. Absolvierung des Praktischen Jahres von 2004 bis 2005 in einer öffentlichen Apotheke in Hamburg und in der Pharmazeutischen Industrie im Bereich Galenik in Uetersen. Von Januar 2006 bis Februar 2008 Angestellter in einer öffentlichen Apotheke in Bremen. Seit April 2007 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS) Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen. 2010 Promotion an der Universität Bremen.

Daniela Boeschen, M.Sc., Apothekerin

*1977

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 M.Sc. 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), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen.

Prof. Dr. Gerd Glaeske

*1945

Studium der Pharmazie in Aachen und Hamburg, dort auch Promotion zum Dr. rer. nat., Prüfungsfächer Pharmazeutische Chemie, Pharmakologie und Wissenschaftstheorie. 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.

Ab Dezember 1999 Professor für Arzneimittelversorgungsforschung am Zentrum für Sozialpolitik der Universität Bremen. Seit 2007 Co-Leiter der Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung am Zentrum für Sozialpolitik der Universität Bremen.

Von 2003 bis 2009 vom Gesundheitsminister berufenes Mitglied im Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (www.svr-gesundheit.de), ab 2003 Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) und 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 Risikostrukturausgleich.

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, seit Mai 2006 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.

Autor und Mitautor sowie pharmakologischer Berater von vielen Arzneimittel-Publikationen („Bittere Pillen“, „Handbuch Medikamente“ und „Handbuch Selbstmedikation“ der Stiftung Warentest, Selbstmedikationsratgeber „Arzneimittel ohne Arzt?“ der Arbeitsgemeinschaft der Verbraucherverbände, Ratgeber „Sucht“, „Medikamente für Frauen“ usw.) Autor vieler Einzelveröffentlichungen zur Arzneimittelpolitik und zur Qualität der Arzneimittelversorgung.

Michaela Dollhopf

*1985

Von 2007 bis 2011 Bachelor-Studium der Gesundheitswissenschaften (Public Health) an der Universität Bremen mit dem Schwerpunkt „Gesundheitsförderung und Prävention“. Seit 2012 Master-Studium der Gesundheitswissenschaften mit dem Schwerpunkt „Versorgungsforschung“. Seit Februar 2012 studentische Mitarbeiterin im Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen.

Angela Fritsch

*1958

Studium der Geographie an der Universität Bonn (Abschluss: Dipl. Geograph.). Anschließend Ausbildung zur Organisationsprogrammiererin am Control Data Institut in Dortmund (Abschluss: Organisationsprogrammiererin). Danach Anstellung in verschiedenen Softwarehäusern. Seit März 2005 Mitarbeiterin im Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen.

Dipl. Soz. Friederike Höfel

*1964

Studium der Anglistik, Kunst und Philosophie in Berlin und Bremen. Ausbildung zur Wirtschaftsassistentin, Schwerpunkt Fremdsprachen in Bremen. Studium der Soziologie an der Universität Bremen. Seit März 2005 Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen.

PD Dr. PH Falk Hoffmann, MPH

*1979

Ausbildung zum Krankenpfleger in Altenburg (Thüringen). Tätigkeit in der Psychiatrie. 2001 bis 2006 Studium Lehramt Pflegewissenschaft mit natur- und gesundheitswissenschaftlicher Vertiefung an der Universität Bremen (Abschluss: Dipl. Berufspädagoge), bis 2007 Studium Öffentliche Gesundheit/Gesundheitswissenschaften (Schwerpunkt: Epidemiologie) an der Universität Bremen. Seit 2005 Mitarbeiter am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen, seit 2006 Wissenschaftlicher Mitarbeiter, 2008 Promotion. 2011 Erlangung der Venia Legendi für das Fach „Epidemiologie und Public Health“.

Linda Richter

*1987

Abgeschlossene Ausbildung zur Informatikkauffrau. Studium Public Health/Gesundheitswissenschaften an der Universität Bremen. Seit September 2013 studentische Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen.

Merve Yildirim

*1991

Studium der Digitalen Medien an der Universität Bremen. Seit Mai 2013 studentische Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen.